



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**TESIS DOCTORAL**

**PROTEÍNA C ACTIVADA Y POLIMORFISMO  
GENÉTICO EN LA SEPSIS GRAVE.**

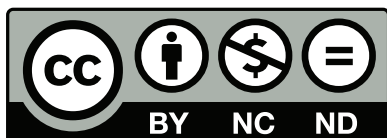
Ángela García de la Torre  
Dpto. Farmacología y Pediatría  
Málaga, 2011



**SPICUM**  
servicio de publicaciones

AUTOR: Ángela García de la Torre

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> VICTORIA DE LA TORRE PRADOS, PROFESORA ASOCIADA DEL  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE  
LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**INFORMA:**

Que Dña. Ángela García de la Torre ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección, el material necesario para la realización de su Tesis de Doctorado titulada "Proteína C activada y polimorfismo genético en la sepsis grave", la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo, la que suscribe revisado la presente Tesis y estando conforme a ser juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expide el presente certificado en Málaga, a 22 de Julio de 2011.

Fdo.: M<sup>a</sup> Victoria de la Torre Prados

Málaga, 15 de Julio de 2011

DÑA. MARÍA ISABEL LUCENA GONZÁLEZ. CATEDRÁTICA DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

CERTIFICA:

Que Dña. Ángela García de la Torre ha elaborado personalmente el trabajo de su Tesis Doctoral “Proteína C activada y polimorfismo genético en la sepsis grave”, la cual ha finalizado, con todo aprovechamiento y presenta para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga, habiendo la que suscribe revisado la presente Tesis y estando conforme para ser juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente en Málaga de julio de 2011.



Fdo. D<sup>a</sup>. María Isabel Lucena González

*“Nunca sabe una persona de lo que es capaz hasta que lo intenta”*

Charles Dickens

Mi primer agradecimiento es para ambas directoras de la tesis doctoral. A la Dra. María Victoria de la Torre Prados, Jefa de Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Universitario Virgen de la Victoria por transmitirme un espíritu de superación continua y apoyo incondicional en este trabajo de investigación; sin ella no habría sido posible.

A la Dra. María Isabel Lucena González, Catedrática del Farmacología Clínica de la Facultad de Medicina de Málaga, como codirectora de la tesis por su inestimable ayuda en el desarrollo de este proyecto y por sus sabios consejos.

A la Dra. Francisca Ruis Díaz, profesora del Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de Málaga, por su ayuda inestimable en el asesoramiento estadístico en el trabajo de investigación.

Al Dr. Alfredo Enguix Armada, Jefe de Servicio del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario Virgen de la Victoria por facilitarme y asesorarme en los procedimientos que ha conllevado esta investigación.

A mis compañeros FEAs del Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Universitario Virgen de la Victoria a lo que les debo mi formación en Bioquímica Clínica, y a mis compañeras FIRs, enfermeros, técnicos de laboratorio y personal administrativo por haberme acogido como una más del equipo desde el principio.

Al Servicio de Medicina Intensiva por su inestimable colaboración en la detección de pacientes, en especial al Dr. Ángel García Alcántara; a Isabel Gaitán e Irma Slimobich por sus ayudas en la gestión administrativa de las historias clínicas.

Gracias a toda mi familia por ser el pilar en las decisiones importantes. A mis padres M<sup>a</sup> Victoria y Ángel, ejemplos tanto a nivel profesional como humano. A mis hermanos Marcos y Víctor que han sabido animarme en todo el proceso de investigación; a mi sobrino Marquitos, la alegría de la familia.

Por último, mi agradecimiento a Ruizi porque desde el principio he tenido su apoyo incondicional, ánimo constante y amor sincero.

INDICE.....	1
ABREVIATURAS.....	4
I. INTRODUCCIÓN.....	7
I.1.Sepsis como problema de salud pública. Definición de términos. Epidemiología.	8
I.1.1. Sepsis como problema de salud pública.....	8
I.1.2. Definición de términos.....	8
I.1.3.Epidemiología.....	10
I.2. Disfunción orgánica y escala de gravedad.....	16
I.3. Alteraciones de la coagulación e inflamación en la sepsis. Proteína C activada.	22
I.3.1 La respuesta inflamatoria y antiinflamatoria.....	22
I.3.2 La coagulación en la sepsis.....	23
I.4 Ensayos Clínicos con Proteína C activada.....	32
I.5 Polimorfismo genético. Mutación del factor V Leiden.....	38
I.6 Guías de Práctica Clínica de la Campaña “Sobrevivir a la Sepsis”.....	44
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	48
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
III.1 Diseño del estudio.....	52
III.2 Selección de pacientes.....	52
III.3 Variables de estudio.....	53
III.4 Procedimiento analítico.....	57
III.5 Análisis estadístico.....	60
III.6 Consideraciones éticas.....	61
III.7 Cronograma del estudio.....	62
Anexos 1. Definición de comorbilidades.....	63
Anexos 2. Medidas de resucitación y estabilización de la SSC.....	64

Anexo 3. Documento para informar al paciente.....	75
Anexo 4. Documento para consentimiento informado del paciente.....	76
Anexo 5. Documento para consentimiento informado para el familiar o representante legal del paciente.....	77
IV. RESULTADOS.....	78
IV.1. Perfil de la muestra de pacientes.....	79
IV.1.1. Datos demográficos.....	79
IV.1.2. Características clínicas de los pacientes.....	79
IV.1.3 Origen de la infección, etiología y rentabilidad microbiológica.....	82
IV.1.4. Biomarcadores.....	84
IV.1.5. Escalas de gravedad y números de órganos con disfunción.....	90
IV.1.6. Estancia y Mortalidad.....	92
IV.2. Resistencia a la APC.....	93
IV.2.1. Perfil y resultados clínicos de pacientes con resistencia a APC.....	93
IV.2.2. Perfil y resultados clínicos de pacientes con Factor V Leiden.....	99
IV.3. Consumo de APC en pacientes con SG o SS.....	101
IV.3.1. Disfunción orgánica y consumo de APC.....	101
IV.3.2. Mortalidad y consumo de APC.....	102
IV.3.3. Monitorización de biomarcadores de coagulación, inflamatorios, nutricionales y perfil anémico con consumo de APC.....	102
IV.4. Tratamiento con rhAPC.....	109
IV.4.1. Perfil de pacientes con tratamiento con rhAPC.....	109
IV.4.2. Severidad de la sepsis y tratamiento con rhAPC.....	110
IV.4.3. Estudio microbiológico y tratamiento con rhAPC.....	111
IV.4.4. Escala de gravedad, disfunción orgánica y tratamiento con rhAPC....	112
IV.4.5. Pauta terapéutica de la rhAPC.....	113



IV.4.6. Estancia, mortalidad y tratamiento con rhAPC.....	115
IV.5. Biomarcadores y Mortalidad.....	117
IV.6. Mortalidad hospitalaria de la serie estudiada.....	121
IV.6.1.Mortalidad y perfil de los pacientes.....	121
IV.6.2. Estudio microbiológico y mortalidad.....	123
IV.6.3. Escala de gravedad y mortalidad.....	125
IV.6.4. Mortalidad y medidas de resucitación y de soporte.....	127
IV.6.5 Análisis multivariante y mortalidad.....	132
V. DISCUSIÓN.....	134
V.1. Características generales de de la serie estudiada.....	135
V.2.Monitorizar biomarcadores de coagulación, inflamatorios, infección, nutricionales y perfil anémico en pacientes con SG o SS.....	142
V.3.Relacionar grado de severidad clínica y disfunción orgánica con consumo de PC en pacientes con SG o SS.....	160
V.4. Determinar la presencia de resistencia a la APC y del polimorfismo genético al FVL en pacientes con SG o SS.....	163
V.5. Valorar la respuesta clínica de los pacientes con SG o SS que han recibido APC con o sin resistencia a la misma.....	167
V.6 Analizar los tipos de actuaciones, acorde a las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de SSC.....	171
VI. CONCLUSIONES.....	179
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	181

ACCP	American Collage of Chest Physicians
ADDRESS	Administration of Drotrecogin Alfa in Early Stage Severe Sepsis
ADN	Ácido desoxirribonucleico
APACHE-II	Acute Physiology and chronic health evaluation II
APC	Proteína C activada
APS	Acute Physiology Score
APROCCHS	Activated Proteín C and Corticosteroids for Human Septic Shock
ATIII	Antitromibina III
ATS	American Thoracic Society
BGN	Bacilos Gram Negativos
CARS	Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria
CDC	Centers for Disease Control
CID	Coagulación intravascular diseminada
SSC	Campaña sobrevivir a la sepsis
DE	Desviación estándar
DO	Disfunción orgánica
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	Agencia Europea de Medicamentos.
ENHANCE	Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C
EPCR	Receptor Endotelial de la Proteína C
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FDA	Food and Drug Administration
FT	Factor tisular
FVL	Factor V Leiden
GRADE	Grades of Recomendation, Assessment, Development and Evaluation
Hb	Hemoglobina
IC	Intervalo de confianza
ICAM	Molécula de adhesión intercelular
IL	Interleucina
INF- $\gamma$	Interferón gamma
INR	Ratio International Normalizada
IPS	Infection Probability Score

ISTH	Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia
LPA	Lesión pulmonar aguda
LPS	Lipopolisacárido
MEDS	Mortality in Emergency Department Sepsis
MOGN	Microorganismos Gram negativos
MOGP	Microorganismos Gram positivos
MPM	Mortality Probability Model
NAVM	Neumonía asociada por Ventilación Mecánica
NF-κB	Factor Nuclear kappa beta
NO	Óxido nítrico
ns	No significativo
OR	Odds ratio
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno
PAM	Presión arterial media
PAR-1	Protease Activated Receptor-1
PC	Proteína C
PCR	Proteína C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PG	Polimorfismo Genético
PIRO	Predisposición, Infection, Response, Organ dysfunction
PROWESS	Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis
PVC	Presión venosa central
RAR	Reducción absoluta de riesgo
rhAPC	Proteína C activada recombinante o Drotrecogina alfa activada
RR	Riesgo relativo
SAPS	Simplified Acute Physiology Score.
SIS	Surgical Infection Society
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SDMO	Síndrome de Disfunción Orgánica Sistémica
SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
SOAP	Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Study

SOFA	Sepsis Related Organ Failure Assessment
SRIS	Síndrome respuesta inflamatoria sistémica
TFPI	Inhibidor de la vía del factor tisular
TM	Trombomodulina
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
TSH	Tirotropina o hormona estimulante de la tiroides
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activada
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
XPRESS	Xigris and Prophylactic Heparin in Severe Sepsis

## **I. INTRODUCCIÓN**

## **I.1 Sepsis como problema de salud pública. Definición de términos. Epidemiología.**

### **I.1.1 Sepsis como problema de salud pública**

La sepsis constituye en la actualidad un problema sanitario de primera magnitud con una elevada incidencia y mortalidad, que va en aumento por lo que supone una amenaza para la salud actual y futura población [1]. Representa además una de las patologías prevalentes que motiva consulta en las áreas de urgencias y requiere ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), y es la primera causa de muerte no coronaria en estas unidades y el principal caballo de batalla de la medicina intensiva contemporánea. [2]. Además, la sepsis representa una enorme carga social y económica para el sistema sanitario dado los elevados costos que genera y las repercusiones a medio y largo plazo en la calidad de vida de los pacientes [3].

La palabra sepsis deriva del griego “sepsis”, que significa putrefacción. Homero fue el primero en usarla hace más de 2700 años, pero sólo hace 100 años que Pasteur estableció una relación entre las bacterias y la enfermedad [4]. Bacteriemia es un concepto esencialmente microbiológico y se define como la presencia de bacterias en el torrente circulatorio (funguemia en el caso de hongos), demostrada mediante cultivos, mientras que sepsis es un concepto eminentemente clínico y consiste en el desarrollo de una respuesta sistémica a la infección [5].

La no definición clara y la falta de criterio diagnóstico ha dificultado los avances en epidemiología y en los conocimientos clínicos de la sepsis, así como la comparación y extrapolación a la práctica clínica de los datos recopilados en los estudios clínicos y terapéuticos.

En los últimos años se han conseguido avances importantes en el conocimiento de la epidemiología y la fisiopatología de la sepsis, y se han encontrado tratamientos efectivos, que se añaden a los beneficios mostrados recientemente por otras medidas terapéuticas en los pacientes críticos.

### **I.1.2 Definición de términos**

Durante décadas se han empleado conceptos que han generado confusión, el punto de inflexión se produce en el año 1991 [6], año en el cual el American Collage of Chest

Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) patrocinó la Conferencia de Consenso que sirvió para unificar las definiciones vigentes actuales y corroborar posteriormente en el 2001 [7]. La unificación terminológica ha dado valor a las investigaciones epidemiológicas, a la comparación entre los diferentes hospitales y al conocimiento real de la incidencia del problema.

El SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS) se definió, por consenso, como la presencia al menos de dos de los siguientes cuatro criterios:

- Temperatura mayor de 38,3 ° o menor de 36° C
- Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto,
- Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto, o Presión arterial de CO2 menor de 32 mmHg,
- Recuento de leucocitos mayor de 12000 mm<sup>3</sup> o menor de 4000 por mm<sup>3</sup> o cifra de cayados superior al 10%,

Se alcanzaron acuerdos en las definiciones de:

SEPSIS: Cuando el SIRS es debido a una infección y está documentada a nivel clínico y/o microbiológico

SEPSIS GRAVE (SG): Es la sepsis que se acompaña de disfunción orgánica, hipotensión o incremento del ácido láctico en sangre como reflejo de un estado de hipoperfusión.

SHOCK SÉPTICO (SS): Es la hipotensión inducida por la sepsis y que pese a una reposición vigorosa con fluidos, persiste y se acompaña de hipoperfusión o disfunción orgánica. Como tal podemos asumir la falta de respuesta al aporte rápido de 20 ml/Kg de cristaloides, o bien necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la perfusión arterial [7]

SEPSIS GRAVE DE ALTO RIESGO aquel estado de SG con riesgo de mortalidad hospitalaria muy alta. En este apartado incluimos: pacientes con puntuación APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) mayor de 24 y la sepsis con fallo de dos o más órganos; también se incluyen la sepsis con riesgo de muerte estimado

mayor del 30% con la puntuación según los índices de gravedad de uso habitual como el APACHE, SAPS (Simplified Acute Physiology Score) y MPM (Mortality Probability Model).

**SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA:** presencia de funciones orgánicas alteradas en un paciente con una enfermedad aguda, necesitando mantener la homeostasis con una o varias intervenciones terapéuticas

Por otro lado, unas definiciones consensuadas de los principales tipos de infección (neumonía, infección del torrente circulatorio, sepsis relacionada con catéter intravascular, infecciones intraabdominales, infecciones urinarias, infecciones de herida quirúrgica y de tejidos blandos) como las de infecciones nosocomiales, pueden servir en la práctica clínica para establecer el diagnóstico de sepsis ya que el criterio básico es la presencia de infección.

Existen enfermedades en las cuales no se puede demostrar una causa infecciosa (pancreatitis aguda, grandes quemaduras, etc.) que pueden motivar un SRIS, incluso grave (SRIS grave o shock) y cuyo pronóstico es similar a la respuesta inflamatoria sistémica ante una infección confirmada (espectro sepsis, SG o SS). La fiebre es un signo frecuente pero no exclusivo de sepsis. La hipotermia es observada menos frecuentemente en la sepsis, pero sí suele verse en pacientes sépticos con edades extremas (niños o ancianos), insuficiencias orgánicas crónicas (renal, hepática...) e inmunodeficientes en general. La taquipnea y la taquicardia son signos frecuentes, aunque no específicos de SRIS y sepsis. La taquipnea se suele acompañar de hiperventilación con la consiguiente alcalosis respiratoria.

### **I.1.3 Epidemiología**

Desde los primeros estudios epidemiológicos de la sepsis, se observa un incremento significativo en su incidencia, y se espera que lo siga haciendo los próximos años debido en gran parte al envejecimiento de la población, al uso generalizado de procedimientos invasivos tanto diagnósticos como terapéuticos, y al empleo cada vez más frecuente de fármacos quimioterápicos e inmunosupresores.

Recientemente se han llevado a cabo importantes estudios epidemiológicos que han dejado clara la elevada incidencia y letalidad poblacionales de la sepsis, habiéndose



estimado que esta enfermedad es responsable de más muertes que el infarto agudo de miocardio o el ictus, y que los cánceres de mama, colon, recto, páncreas y próstata, todos juntos [12]. Se trata así de un problema de gran envergadura desde el punto de vista de la salud pública.

La evaluación de los estudios epidemiológicos de la sepsis muestra una alta prevalencia; en los enfermos hospitalizados más de la mitad de los pacientes sépticos desarrollan SG y un tercio evolucionan a SS [2].

La importancia de la sepsis será aún mayor, por cuanto la incidencia de la sepsis está aumentando, y se espera que lo siga haciendo. En Estados Unidos, se ha estimado que en los últimos 20 años la incidencia de la sepsis ha aumentado a un ritmo del 8,7% anual [3], y en Europa se manejan cifras similares [9-11]. A pesar de las mejoras terapéuticas introducidas en los últimos años, que han reducido la letalidad de la sepsis, su cada vez mayor incidencia hace que el número de fallecimientos por esta enfermedad esté aumentando [10].

Por los anteriores motivos, se puede considerar que la sepsis es una enfermedad "emergente": se trata de una enfermedad antigua, pero sus criterios de definición actuales se han establecido en los últimos años (a partir de la conferencia de consenso de 1991), y presenta una elevada incidencia y mortalidad, que van ambas en aumento, por lo que supone una amenaza para la salud actual y futura de la población, que requiere la adopción de políticas sanitarias específicas.

Los estudios epidemiológicos sobre la sepsis son necesarios para conocer la naturaleza de la enfermedad, su incidencia, y sus determinantes pronósticos. El diseño más adecuado de dichos estudios es el estudio de cohortes multicéntrico y prospectivo, basándose en la población, y no en series de pacientes ingresados en un centro hospitalario o una unidad de hospitalización concreta. Los estudios epidemiológicos, que incluyen muestras no seleccionadas de enfermos reales, ofrecen información epidemiológica más fidedigna que los ensayos clínicos, que están diseñados con criterios de inclusión y exclusión muy restrictivos; los datos que se extraen de los estudios de cohortes son por tanto más generalizables.

Así, en los ensayos clínicos sobre sepsis se excluyen habitualmente enfermos con distintas comorbilidades, que son cada vez más frecuentes entre los pacientes con sepsis, perdiéndose información valiosa sobre los factores etiológicos y pronósticos más importantes, e infraestimando la letalidad real de la enfermedad. En un estudio de cohortes que incluyó cerca de 15.000 pacientes ingresados en UCI con sepsis grave [13], se estimó que el 45% no hubieran sido elegibles para el ensayo PROWESS con proteína C activada recombinante humana o Drotrecogina alfa activada (rhAPC) [14], por presentar criterios de exclusión. Las discrepancias existentes entre los estudios de cohortes y los ensayos clínicos en lo que respecta a datos epidemiológicos deben por tanto resolverse a favor de los primeros.

Uno de los principales estudios epidemiológicos de la sepsis se desarrolló por el Centers for Disease Control (CDC) en el año 1990 [12]. En él se recopilaron los casos de septicemia en pacientes mayores de un año desde 1978 a 1987 en Estados Unidos. Se apreciaba un incremento de la incidencia de septicemia de 73,6 casos por 100.000 habitantes a 175,9 casos por 100.000 habitantes (un 139%). Este aumento fue más marcado en el grupo poblacional con edad mayor o igual a 65 años alcanzando un 162%.

La incidencia de sepsis grave varía según los estudios y la población estudiada. En la población francesa la incidencia de sepsis grave se ha cuantificado en 95 casos/100.000 habitantes [10], en Australia-Nueva Zelanda en 77 casos/100.000 habitantes [15], y en Inglaterra-País de Gales-Irlanda del Norte en 51 casos/100.000 habitantes [8]. En Estados Unidos la incidencia de sepsis grave se ha estimado en cerca de 300 casos/100.000 habitantes, lo que supone un millón de casos de sepsis cada año [9].

Esteban y col [13] evaluaron la incidencia de sepsis en adultos en un área de 580.000 habitantes de Madrid, en tres hospitales del sur de Madrid durante un periodo de 4 meses del año 2003. Se identificaron 646 pacientes con sepsis, dando una incidencia de 333 casos por 100.000 habitantes y año, afectando al 4,5% en los pacientes hospitalizados. El origen de la infección fue pulmonar en el 50%, urinario o ginecológico en el 19%, y gastrointestinal en el 16%. El 29% desarrollaron sepsis grave (incidencia de 97 casos por 100.000), y el 9% shock séptico (incidencia de 30 por

100.000). Más de la mitad de los casos de sepsis grave fueron atendidos fuera de UCI. La mortalidad hospitalaria fue del 13% en los pacientes con sepsis, 28% con sepsis grave, 46% shock séptico. Fallecieron en el hospital el 30% de los que ingresaron en UCI y el 42% de los que recibieron ventilación mecánica. En España se estima que mueren cada año unas 17.000 personas por sepsis y 1.400 diarias en todo el mundo.

En un estudio multicéntrico español, publicado por Blanco y cols. [16] sobre la incidencia y mortalidad en la SG, donde participaron 14 UCIs españolas pertenecientes a 13 hospitales con un total de 164 camas de UCI, la incidencia fue del 12,4%, con una mortalidad intraUCI del 48,2% y a nivel hospitalario del 54,3%. El 27,4% de los que fallecieron lo hicieron en las primeras 48 horas, lo que sugiere un retraso en el diagnóstico, en la resucitación inicial y en el comienzo de un tratamiento antimicrobiano adecuado; la mediana de estancia hospitalaria fue de 24 días, el 50% de las infecciones fueron bacilos Gram negativos y la causa más común de origen de la infección fue la neumonía. La evolución hacia fallo multiorgánico, estimado mediante la escala SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment), en los fallecidos fue significativamente mayor a los que sobrevivieron.

La mortalidad de la sepsis grave se encuentra entre el 28% y el 50% en los diferentes trabajos publicados, dependiendo del tipo de microorganismo causal, el lugar de la infección, edad, sexo, comorbilidades, gravedad de la enfermedad y genotipo del paciente [10, 13, 17]. Estas cifras de incidencia y mortalidad de la sepsis grave superan las de otras enfermedades con un gran impacto social como el cáncer de mama o el SIDA [18, 19].

A pesar de los potentes antimicrobianos que disponemos, de los avances en las técnicas de soporte hemodinámico, renal y respiratorio así como de algunos recientes tratamientos para modular la respuesta inflamatoria como es la rhAPC, la mortalidad de la SG y el SS continúan siendo muy elevada. Esta mortalidad aunque puede reducirse con una resucitación precoz y con un tratamiento antibiótico adecuado, muchos pacientes correctamente tratados fallecen. En algunos de ellos, las enfermedades previas o la comorbilidad acompañante pueden explicar la fatal evolución. No obstante, en muchos casos no tenemos una explicación clara de por qué algunos pacientes que sufren

una SG evolucionan mal o por qué algunos enfermos con sepsis progresan a SG y SS mientras otros con similar terapéutica no lo hacen.

Las principales sociedades científicas internacionales del paciente crítico editaron en 2004 unas guías diagnósticas y terapéuticas para intentar reducir en un 25% en el año 2009, la mortalidad de los pacientes con sepsis grave ó shock séptico, actualizándose en el año 2008: American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians (ACCP), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Thoracic Society (ATS), Australian and New Zealand Intensive Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Respiratory Society (ERS), International Sepsis Forum (ISF) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) y la Surgical Infection Society (SIS) [20, 21].

En España mediante el estudio EDUSEPSIS [22] publicado en el 2008, se comprobó en una cohorte de 59 UCIs, que tras la implantación de las medidas recomendadas por la campaña sobrevivir a la sepsis se redujo la mortalidad de un 44% a un 39,7% y salvar hasta 500 vidas al año con la aplicación de esta SSC a nivel nacional. Recientemente obtuvimos datos esperanzadores de los autores de la campaña sobrevivir a la sepsis que, después de dos años desde la introducción de sus protocolos, han demostrado reducir la mortalidad intrahospitalaria por sepsis del 37% al 30,8% [23]. Sin embargo, esta tasa de mortalidad sigue siendo muy elevada.

En Andalucía [24] se analizó la incidencia de sepsis grave y shock séptico en 21 unidades de cuidados intensivos con el objetivo de desarrollar un proceso asistencial de mejora que permitiera introducir cambios en la práctica clínica de los diferentes niveles asistenciales. Desde una metodología prospectiva, multicéntrica, descriptiva y de intervención se desarrolló este proyecto en el periodo de octubre de 2005 a noviembre de 2006. Se analizaron los pacientes ingresados en las UCIs por sepsis grave y/o shock séptico y se relacionaron los resultados con el tipo de hospital, época estacional, motivo de ingreso y género. Tras la intervención del programa educacional “Sobrevivir en la sepsis” se valoró la mortalidad. Un total de 4176 pacientes ingresaron durante seis meses en 21 UCIs andaluzas, 46% en hospitales comarcales, 34% en los de segundo nivel y 20% en tercer nivel. La edad media fue de  $62,5 \pm 16,3$ , siendo el 63,7% varones.

Un 75% de los pacientes ingresados fueron médicos, 20% quirúrgicos y un 5% politraumatizados. La incidencia de sepsis grave y/o shock séptico estuvo presente en el 9,4%, (n=395) en el total de la serie, siendo más elevada en los hospitales de mayor nivel asistencial, tipo II y III con diferencia significativa (7,4% vs 12,5% y 9,3%,  $p=0,000$ ) y en las mujeres (8,5% vs 11,2%,  $p=0,000$ ). La incidencia fue mas baja durante el verano (5,8% vs 9,9%,  $p=0,04$ ) y en los pacientes médicos (8,7% vs 14,2%,  $p=0,000$ ). La mortalidad intraunidad tras el programa educacional se redujo de forma significativa (44% vs 34%,  $p=0,01$ ). Se consideraba pertinente el desarrollo de un proceso asistencial de sepsis que ayudara a mantener la reducción de la mortalidad en la sepsis grave y/o shock séptico en el entorno de las UCIs andaluzas o Drotrecogina alfa activada.

El programa educacional lo integra un paquete de medidas de “resucitación inicial” que se deben completar en las primeras seis horas, desde la sospecha de SG y un “segundo paquete” de medidas a completar en las primeras 24 horas. Todas las medidas se agrupan en: 1. resucitación inicial, 2. tratamiento de la infección (incluyendo diagnóstico de localización y aislamiento del microorganismo así como administración del antimicrobiano y medidas de erradicación del foco con cirugía si procede); 3 tratamiento de la sepsis (corticoides y rhAPC); 4.tratamiento de soporte orgánico [21].

Quizás, el principal de estos avances ha sido la toma de conciencia por parte de los profesionales de la importancia de abordar la SG de una manera sistematizada, con un reconocimiento precoz hasta la aplicación ordenada de un conjunto de medidas terapéuticas complementarias, todas ellas necesarias, como único modo de conseguir los mejores resultados [3, 25]. Siendo la sepsis una entidad clínica tan compleja, cualquier medida terapéutica sólo podrá mostrarse efectiva en la práctica clínica cuando se aplica junto a los mejores estándares del tratamiento.

Recientemente se ha editado en Andalucía el Proceso Asistencial Integrado de la Sepsis Grave (PAISG) que incluye actividades precoces, dirigidas y con una secuencia determinada: categorización del nivel de gravedad, el traslado a la Unidad Asistencial adecuada, la resucitación inicial, la estabilización y medidas de soporte; acompañadas de características de calidad incorporando las recomendaciones basadas en la evidencia (Medicina Basada en la Evidencia) orientadas hacia la información y seguridad para el

paciente, la guía de práctica clínica de la “campana sobrevivir la sepsis”, un uso adecuado de fármacos, una monitorización de la función orgánica y valoración de las secuelas. Así mismo, define las competencias de los diferentes profesionales que intervienen, orientadas hacia las decisiones clínicas y de cuidados, la atención al paciente y su familia; considerando la disponibilidad de unidades de soporte al diagnóstico y tratamiento. Estas intervenciones se pueden evaluar a través de un registro de indicadores de calidad específicos que pueden favorecer oportunidades de mejora para “salvar vidas” [11, 26].

## **I. 2. Disfunción orgánica y escala de gravedad.**

Con el desarrollo de los medios de soporte vital se consigue evitar el fallecimiento de pacientes con compromiso vital en los primeros momentos de la enfermedad crítica, pero que de forma secuencial en las horas o días siguientes pueden evolucionar hacia el fracaso orgánico. En 1956 se publica una serie de 56 pacientes con SS que representan la primera descripción de lo que hoy llamamos fallo multiorgánico. A partir de ese momento y hasta la fecha nos hemos visto obligados al seguimiento a través de diferentes escalas del fracaso de cada órgano; esto ha supuesto la monitorización de la morbilidad en UCI, lo que a su vez supone contar con parámetros pronósticos. Cuando la extracción de oxígeno no puede compensar el déficit de aporte celular y cuando los mecanismos compensadores se ven superados, se produce el fallo del órgano [27].

Cuando la sepsis se complica con la disfunción o insuficiencia de más de un órgano ó sistema, se instaura un Síndrome de Disfunción Orgánica Sistémica (SDMO) el cual ensombrece mucho el pronóstico vital de estos pacientes. Las disfunciones orgánicas más frecuentes en la sepsis (grave) son por orden de frecuencia los pulmones, los riñones, el sistema cardiovascular y hematológico [28].

Durante la sepsis puede observarse una relación ventilación-perfusión pulmonar alterada que determina una hipoxemia relativa, e incluso puede llegar a lesionarse el endotelio microvascular alveolar apareciendo una lesión pulmonar aguda o un síndrome de distrés respiratorio agudo que aumenta la mezcla (shunt) arterio-venoso pulmonar y motivan una insuficiencia respiratoria aguda grave [29-30].

La función renal puede afectarse durante el curso de la sepsis lo que puede dar lugar a la aparición de oliguria e incluso complicarse con una necrosis tubular aguda (por hipoperfusión o por nefrotoxinas) y un fallo renal agudo [31]. La presencia de hipotensión arterial en el contexto de un SRIS implica una mayor gravedad (SG o shock) en cuanto va unido a la disfunción de otros órganos, al disminuir la presión de perfusión en dichos órganos.

La leucocitosis con desviación izquierda es el signo hematológico más visto en el paciente séptico. Menos frecuentemente se observa leucopenia. Muchas veces se observa también trombopenia y los parámetros de coagulación alterado (reducción de los niveles de la proteína C (PC), de la antitrombina III (ATIII) y del inhibidor del factor tisular (TFPI) que se relaciona no sólo con un consumo de factores de coagulación (coagulación intravascular diseminada -la mayoría de las veces subclínica-), sino también con una reducción de la síntesis hepática de estos factores, y con los efectos de mediadores proinflamatorios.

Desde el punto de vista de la gravedad y de su definición, la evaluación se complica especialmente por la cantidad de factores que influyen en la buena o inadecuada evolución clínica de los enfermos. Las escalas de gravedad surgen para estratificar a los pacientes críticos en función del riesgo vital, comparar los grupos de enfermos, valorar la respuesta a los diferentes tratamientos en función del riesgo vital, desarrollar los controles de calidad asistencial (comparando la mortalidad predicha con la real y como herramientas de gestión) y por último, homogeneizar los resultados en los ensayos multicéntricos en función del riesgo vital [32]. Son herramientas por tanto imprescindibles, de uso rutinario en las UCI que dan valor al trabajo diario.

Las tres escalas más utilizadas con estos fines tienen la siguiente nomenclatura:

APACHE: "Acute Phisiology And Chronic Health Evaluation"

SAPS: "Simplified Acute Physiology Score".

MPM: "Mortality Probability Model".

De los tres sistemas, el APACHE en su versión II (Knaus) es el más utilizado internacionalmente y es el habitualmente usado para ensayos multicéntricos y comparación de datos entre UCIs [33]. En la versión actual el número de variables (se

redujo respecto a la previa) es de 14, incluyendo 12 variables fisiológicas, la edad y el estado de salud previo, vienen representadas en la tabla I.

**Tabla I. Escala APACHE II**

APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
T rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
PAM	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
FC	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
FR	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxygenación*: Si FiO <sub>2</sub> ≥ 0,5 (AaDO <sub>2</sub> ) Si FiO <sub>2</sub> ≤ 0,5 (paO <sub>2</sub> )	> 499	350-499	200-349		< 200 > 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina** (mg/ dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1.000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA			Puntuación	APS (A)	GCS (B)	Edad (C)	Enf. previa (D)
≤ 44	0	Postoperatorio programado			2				
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o enfermedad crónica			5	Total Puntos APACHE II (A+B+C+D) =			
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								

\* Si  $FiO_2$  es  $>0,5$ , se asignan puntos al gradiente alveolo-arterial ( $AaDO_2$ ). Si la  $FiO_2$  es  $<0,5$ , se asignarán puntos a la  $PaO_2$ . \*\* La creatinina tendrá doble puntuación en presencia de fracaso renal agudo.



Este modelo predictivo tiene gran aceptación a nivel mundial ya que su ecuación de probabilidad (por regresión logística múltiple) ha sido ampliamente validado. Todos los índices y escalas tienen imperfecciones; de éstas una de las más llamativas es la escasa fiabilidad en los pacientes que tienen largas estancias en UCI.

Es de sobra conocida la asociación como parámetro independiente entre la mortalidad y el origen del ingreso en Cuidados Intensivos, algo que no fue considerado a la hora del desarrollo del sistema APACHE II (predijo con más exactitud la mortalidad de los ingresados desde urgencias).

Aunque los datos que se recogen son lógicamente objetivos, sin embargo los datos plasmados por los diferentes especialistas pueden variar entre UCIs incluso entre diferentes miembros de una misma unidad y ello por una interpretación errónea de los parámetros solicitados.

El Grupo de Trabajo sobre la Sepsis de la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos publicó en 1996 la escala de seguimiento del fallo orgánico relacionado con la sepsis conocida como SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment), [34] pretendía describir una secuencia de complicaciones pero con unas características que le diferenciaba de otros sistemas de valoración del fallo multiorgánico: permitía el seguimiento diario de la función de cada órgano evaluado, valoraba la morbilidad, establecía rangos intermedios entre la normalidad y el " fracaso orgánico total", se basaba en datos extraíbles de la rutina diaria en UCI lo que aportaba sencillez en los cálculos y facilitaba su seguimiento. Aunque no era el objetivo inicial, posteriormente se ha confirmado como predictor de mortalidad y además extrapolable a pacientes críticos no sépticos. La mortalidad se dispara hasta el 90% cuando la puntuación era superior a 15.

Como puede verse en la tabla II, los órganos evaluados en la disfunción de órganos son seis: respiratorio, hematológico, hepático, hemodinámico, neurológico y renal. Existen cuatro niveles de afectación y puntuaciones diarias globales que oscilan entre la mínima y la máxima, desde 0 puntos hasta 24 respectivamente.

**Tabla II. Escala de clasificación del Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple relacionada con la sepsis (SOFA)**

Órgano	1	2	3	4
<b>Cardiovascular (hipotensión)</b>	PAM <70	Dopamina <5 ó dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina <5, epinefrina <0,1 ó norepinefrina <0,1	<90 pH<7,3
<b>Pulmonar (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)</b>	<400	<300	<200 con ventilador	<100 con VM
<b>SNC (Glasgow)</b>	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Coagulación (plaquetas x 10<sup>3</sup>/μL)</b>	<150	<100	<50	<20
<b>Renal (creatinina mg/dL o urea)</b>	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ó <500mL/día	>5,0 ó <200mL/día
<b>Hepático (bilirrubina mg/dL)</b>	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0

Especial interés por su repercusión diagnóstica y por tanto terapéutica precoz tiene el Infection Probability Score (IPS) [35]. Analizando la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, los leucocitos, la proteína C reactiva (PCR), y el SOFA score, se consigue de forma sencilla un método con un buen valor predictivo negativo para la infección con menos de 13 puntos (tabla III).

**Tabla III. Puntuación para IPS**

	0	1	2	3	6	8	12
<b>TC (°C)</b>	≤ 37,5		> 37,5				
<b>FC (lat/min)</b>	≤ 80					81-140	> 140
<b>FR (resp/min)</b>	≤ 25	> 25					
<b>Leucocitos (x10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>)</b>	5-12	> 12		< 5			
<b>PCR (mg/dL)</b>	≤ 6				> 6		
<b>SOFA score</b>	≤ 5		> 5				

Se puede concluir que cuando valoramos la gravedad mediante las escalas comentadas podemos predecir con fiabilidad la mortalidad global dada su buena capacidad predictiva pero no debemos extrapolar estos datos para un paciente concreto.

El sistema PIRO (Predisposición, Infection, Response, Organ dysfunction) (tabla IV) pretende estratificar los pacientes sépticos considerando sus condiciones de predisposición, el tipo y extensión de la infección, el tipo e intensidad de la respuesta corporal y el grado de alteración de las funciones orgánicas [36] .

El concepto PIRO, que se desarrolló como un instrumento de estratificar a los pacientes con sepsis, ha tenido escasa resonancia en la comunidad médica. Recientemente se ha desarrollado el índice pronóstico de mortalidad para los pacientes que presentan neumonía asociada por ventilación mecánica (NAVM) basado en el concepto PIRO de la sepsis, el VAP PIRO [37].

Durante el desarrollo del VAP PIRO, los autores encontraron que este sencillo índice de cuatro variables era capaz de evaluar la severidad y mejorar la predicción de la mortalidad en la UCI de los pacientes con NAVM. El índice PIRO para la NAVM incluye cuatro variables: 1. Comorbilidades: EPOC, inmunodepresión, fallo cardíaco crónico, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica. 2. Presencia de Bacteriemia. 3. Presión Arterial Sistólica <90 mm de Hg o necesidad de drogas vasoactivas. 4. Presencia de Síndrome de Distrés respiratorio del Adulto. El índice PIRO permite clasificar la NAVM en riesgo bajo (0-1 punto), alto (2 puntos) o muy alto de mortalidad (3-4 puntos). Cada grupo añade un punto.

Posteriormente estos autores realizaron otro estudio en las neumonías comunitarias y demostraron que tenía mayor valor predictivo este escala PIRO específico en la mortalidad a los 28 días que el APACHE II y los criterios de la ATS/Infectious Diseases Society of America [38].

Tabla IV. Sistema PIRO para estratificar la sepsis

<b>Dominio</b>	<b>Presente</b>	<b>Futuro</b>	<b>Razón</b>
<b>Predisposición</b>	Enfermedades premórbidas con probabilidad reducida de supervivencia a corto plazo. Creencias culturales y religiosas, edad y sexo.	Polimorfismos genéticos en los componentes de la respuesta inflamatoria (por ejemplo, en los receptores TLRs, del TNF, IL-1, CD14); ampliando el entendimiento de interacciones específicas entre los patógenos y las enfermedades del huésped.	En el presente los factores premórbidos tienen un impacto en la morbilidad y mortalidad potencial atribuible después de una injuria aguda; las consecuencias dependen de forma importante de la predisposición genética.
<b>Infección</b>	Cultivos y sensibilidad de los patógenos infectantes; detección de la enfermedad responsable para controlar el origen.	Ensayo de productos microbiológicos (LPS, manano, ADN bacteriano). Perfil de transcripción de genes (PCR).	Terapias específicas dirigidas contra el estimulante de la injuria.
<b>Respuesta</b>	SIRS, otros signos de sepsis, shock, PCR	Marcadores no específicos de inflamación (procalcitonina o IL-6) o inmunosupresión. (HLA-DR). Detección de la terapia específica (APC, TNF, PAF).	Tanto el riesgo de mortalidad como la respuesta potencial a la terapia varían con medidas inespecíficas de la severidad de la enfermedad
<b>Disfunción orgánica</b>	Disfunción orgánica como el número de órganos en insuficiencia o componentes del score ( SOFA, LODS, PEMOD y PELOD)	Medidas dinámicas de la respuesta celular a la injuria- apoptosis, hipoxia citotóxica y estrés celular.	Respuesta a la terapia preventiva, no es posible si el daño ya está presente; se requieren terapias específicas para el proceso de injuria celular.

*LODS: sistema logístico de disfunción orgánica; PEMOD: disfunción orgánica múltiple pediátrica; PELOD: logística de disfunción orgánica pediátrica.*

### **I.3. Alteraciones de la inflamación y coagulación en la sepsis. Papel de la proteína C activada (APC)**

La fisiopatología de la sepsis se trata de un proceso muy complejo que se desarrolla en respuestas simultáneas e interrelacionadas: inflamación-antiinflamación, activación de la coagulación y disminución de la fibrinólisis endógena. [39-40]

La sepsis se desencadena y evoluciona debido a mediadores exógenos como son las toxinas y otros componentes de los microorganismos invasores, en los que hay que destacar la endotoxina bacteriana, se trata de un lipopolisacárido (LPS) componente de la membrana celular de las bacterias Gram negativas y las exotoxinas que son proteínas bacterianas habitualmente producidas por bacterias Gram positivas. Y a mediadores endógenos que son los responsables de activar y poner en marcha el proceso, siendo así la respuesta del huésped el factor determinante de la sepsis.

#### **I.3.1 La respuesta inflamatoria y antiinflamatoria**

El proceso inflamatorio se origina como una respuesta mediada por elementos celulares y factores humorales que buscan limitar, eliminar y reparar la lesión causada por el agente infeccioso. El papel fundamental lo tiene el factor nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ B), se trata de una familia de factores de transcripción. En la mayoría de las células, el NF- $\kappa$ B se encuentra en forma inactiva en el citoplasma formando complejo con un inhibidor citoplasmático denominado I $\kappa$ B. Los LPS, citoquinas, virus, oxidantes o activadores de la proteína quinasa C, activan rutas de transducción de señales que dan lugar a la fosforilación de la quinasa I $\kappa$ B [41], con una rápida degradación proteosomal y la subsiguiente liberación del NF- $\kappa$ B. Al degradarse el I $\kappa$ B, el NF- $\kappa$ B queda funcionalmente activo sufriendo una translocación al núcleo, donde se une al promotor de determinados genes induciendo la expresión de moléculas adhesivas y citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, Interferón gamma (INF- $\gamma$ ) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) [42-43], teniendo así una gran importancia en la respuesta adaptativa con la infección.

A las citoquinas proinflamatorias se les atribuyen varios efectos como inducir la actividad microbicida de los monocitos, incremento de la producción y marginación de polimorfonucleares, activación de la coagulación y el complemento; alteración del tono vascular y aumento de la permeabilidad; aumento del catabolismo proteico y

gluconeogénesis entre otros [44-45]. Además, llevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios como el óxido nítrico (NO), potente vasodilatador que provoca una hipotensión refractaria en el SS y metabolitos del ácido araquidónico como son las prostaglandinas y leucotrienos, que conduce al fallo multiorgánico en los pacientes sépticos [43].

Simultáneamente, se inicia una respuesta antiinflamatoria compensadora, se segregan citoquinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, factor de crecimiento transformador  $\beta$  y el antagonista del receptor IL-1, que disminuyen la activación de cascadas y reducen los niveles de las citoquinas proinflamatorias. Este balance resulta de una activación efectiva y subsiguiente resolución de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, puede producirse una respuesta proinflamatoria persistente y exacerbada denominado SIRS o por el contrario una respuesta antiinflamatoria excesiva e inducir a un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) excesivo, con depresión de la función monocitaria e inmunosupresión [45-46].

### **I.3.2 La coagulación en la sepsis**

La coagulación tiene un importante papel en la sepsis tanto en beneficio de huésped (intento de aislamiento del foco séptico), como en su perjuicio (afectación generalizada de la microcirculación) [47]. Se desarrollan dos mecanismos concurrentes y con efecto sinérgico la activación de la coagulación y depresión de los mecanismos inhibidores de la misma.

La activación de la coagulación en la sepsis se produce a través de la vía extrínseca de la coagulación. El factor tisular (FT) junto con el factor VII activado (FVIIa) forman el complejo FT-FVIIa, que cataliza la conversión de factor X (FX) a FX activado (FXa), el cual junto con el factor V activado (FVa), la protrombina y el calcio generan el complejo FXa-Va que forma la trombina (FIIa), que finalmente genera fibrina a través del fibrinógeno.

En estados de gran inflamación, tanto las células endoteliales como los monocitos expresan FT en su superficie, además algunas citoquinas proinflamatorias pueden aumentar la expresión de FT. Este aumento de la actividad coagulante no está suficientemente contrabalanceada por los inhibidores naturales de la coagulación, tales como la APC que inactiva los factores Va y VIIIa, la ATIII que neutraliza varias

enzimas en la cascada de la coagulación, incluyendo la trombina y eTFPI que interfiere con el factor Xa e inhibe el complejo FT-FVIIa.

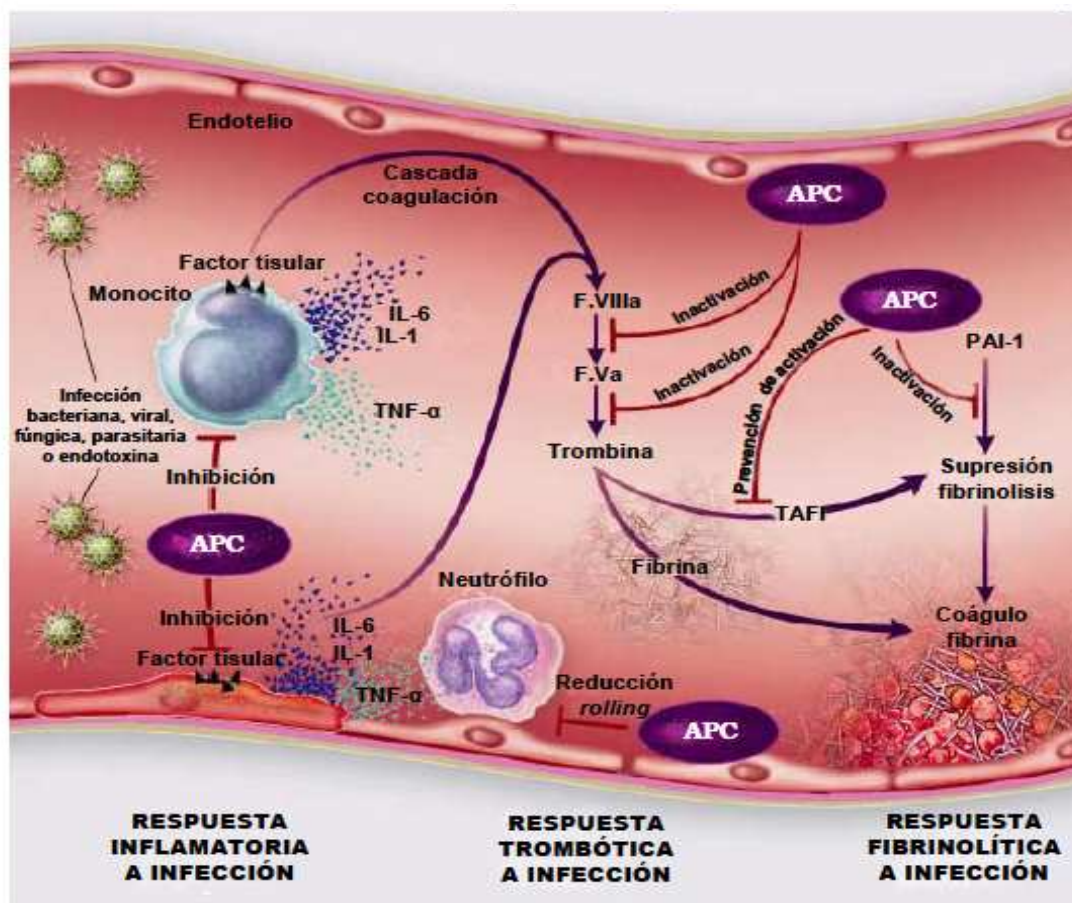
En cuanto a la fibrinólisis, la respuesta inicial ante una infección es la activación, mediada por los activadores de plasminógeno del endotelio. Esta respuesta es de corta duración, dando paso a una rápida síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). El PAI-1 es el principal inhibidor del activador tisular del plasminógeno y del activador del plasminógeno tipo uroquinasa. Tanto el  $\text{TNF}\alpha$  como la IL-1 han mostrado tener efectos antifibrinolíticos, bien por estimulación de la liberación de PAI-1, bien reduciendo la liberación del activador tisular del plasminógeno [48]. Además, hay un aumento del inhibidor de la Fibrinólisis activable por la trombina (TAFIa) lo que contribuye a la trombosis microvascular.

En la sepsis ocurre (**Figura 1**) [49] una disfunción endotelial generalizada, la trombomodulina no se sintetiza adecuadamente porque el endotelio está inflamado, no aumenta la APC, los niveles de ATIII disminuyen y, en consecuencia, la trombina queda desregulada en sus funciones y se muestra más procoagulante, proinflamatoria y antifibrinolítica. Las células sanguíneas, como plaquetas, monocitos, neutrófilos, se alteran profundamente con la liberación de citoquinas y con el ambiente procoagulante que induce la sepsis. En la microcirculación, estos elementos de la sangre entran en íntimo contacto con el endotelio, donde se traduce la inflamación descontrolada de la sepsis. Los mastocitos están fuera de la circulación, muy íntimamente ligados, y producen gran cantidad de citoquinas. Las citoquinas inflamatorias, el endotelio activado por la sepsis y los productos bacterianos activan la función de los leucocitos y generan la expresión de selectinas e integrinas por parte de las células endoteliales; causando movilización leucocitaria, quimiotaxis, mayor producción de radicales libres de oxígeno y condiciones favorables para el proceso inflamatorio y coagulación local. La enzima trombina, que es responsable de la formación del trombo, es también un mediador mayor de la inflamación, ya que induce la regulación en las selectinas E y P, mediadores fundamentales en el inicio del proceso de pase de los neutrófilos de la circulación sanguínea a los tejidos [50] e induce por efecto directo la activación de las células endoteliales, leucocitos y plaquetas. A través de sus funciones proinflamatorias y procoagulantes, la formación inapropiada de trombina puede contribuir a algunas de las complicaciones de la sepsis, incluyendo disfunción vascular y adhesión leucocitaria.



El depósito de fibrina produce microtrombos en la circulación, lo que genera isquemia tisular.

**Figura 1. Papel de la APC en la coagulación** *Modificada de Bernard GR y col. [49].*



La respuesta inflamatoria se relaciona con la actividad procoagulante y la activación endotelial. El desbalance entre efecto anticoagulante y procoagulante a favor del segundo es clave para la perpetuación y progresión del proceso. Se ha demostrado que el sistema de coagulación es activado por productos bacterianos, como endotoxinas o lipopolisacáridos (LPS) y los mediadores de la inflamación. Los cambios inducidos por estos cambian las propiedades del endotelio vascular desde el estado profibrinolítico y anticoagulante normal a un estado antifibrinolítico y procoagulante. La activación del sistema de coagulación y la coagulopatía microvascular son parte de la respuesta del huésped a la infección, la estrecha relación entre la coagulación microvascular, la sepsis y la mortalidad no ha sido totalmente apreciada. Los pacientes con sepsis severa presentan frecuentemente trombocitopenia, niveles elevados de producto de

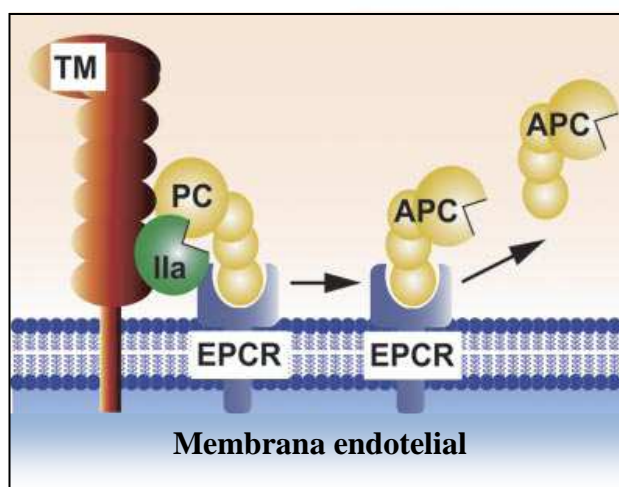


degradación de fibrina o dímero D, que son marcadores de coagulopatía microvascular. Las citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL1, IL6, IL-8) incrementan la expresión del factor tisular, principal activador de coagulación en la sepsis, sobre la superficie de las células endoteliales y monocitos e inhiben la expresión en la superficie de las células endoteliales del receptor de la PC, la trombomodulina, bloqueando de esta manera la activación de la vía anticoagulante de la APC.

La PC es una glicoproteína plasmática dependiente de la vitamina K, sintetizada en el hígado que circula de forma inactiva. La trombina, formada en el proceso de coagulación, está íntimamente implicada en la activación de la PC, iniciando un mecanismo de retroalimentación negativa que inhibe la formación de la misma trombina. La activación de la PC requiere la formación de un complejo entre la trombina y la trombomodulina (**Figura2**).

La presencia de calcio juega un papel fundamental en la activación de la PC. En presencia de trombomodulina, el calcio estimula fuertemente la tasa de activación de la PC. A diferencia de la mayoría de factores de la coagulación vitamina K dependientes, el principal sitio de unión del calcio no está presente en el dominio Gla dependiente de la vitamina K, sino en el dominio proteasa de la PC. Así, esta unión del calcio altera la conformación de la región de activación de la PC, convirtiéndola en un mejor sustrato para el complejo trombina-trombomodulina y un peor sustrato para la trombina [51].

**Figura 2. Activación de la PC**



Este complejo trombina-trombomodulina cataliza la activación de la PC a APC. Este proceso se acelera por un receptor específico, el Receptor Endotelial de la Proteína C (EPCR) [52]. Este receptor se expresa en las células endoteliales, en los leucocitos y en las células hematopoyéticas inmaduras en la forma soluble. La expresión de funcionalidad del receptor ha sido recientemente identificada en el músculo liso.

La pérdida de trombomodulina y el EPCR en la superficie celular está relacionada con la disminución de la activación de la PC, implicado en el fenómeno de patogenidad séptica [53].

La APC debe disociarse del EPCR que está unido a la superficie de la célula endotelial para poder exhibir su función anticoagulante. Esta función la realiza la proteína S, la cual se une a la APC y disocia el complejo APC-EPCR. La proteína S presenta una fuerte afinidad por las membranas fosfolipídicas cargadas negativamente, lo cual permite colocar a la APC sobre las superficies donde están teniendo lugar las reacciones de coagulación e hidrólisis de los factores Va y VIIIa, inhibiendo así la formación de complejos factor Xa-VIIIa (factor Xasa) y factor Xa-Va (protrombinasa), respectivamente [53]. Se entiende así que el equilibrio entre la hemostasia normal y la situación patológica (caracterizada por una formación anormal de trombos) está determinado por la actividad dual de la trombina: procoagulante (formación de fibrina y activación de las plaquetas) y anticoagulante (activación de la PC).

El sistema de la PC, tan importante para mantener una hemostasia normal [54-55], es disfuncionante en la sepsis, favoreciendo la instauración de una situación marcadamente procoagulante.

Tres cambios explican la reducción de la función de la PC:

- a) Disminución de la concentración plasmática de la PC, por un aumento de su consumo en el proceso de la coagulación
- b) Disminución de la activación de la PC debida a una reducción de la expresión de trombomodulina en la superficie de la célula endotelial, y
- c) Disminución de la acción de la PC debida a un aumento del reactante de fase aguda C4bBP, que se une con gran afinidad a la proteína S, cofactor de la PC.

Parte de los progresos en el conocimiento de los cambios en la función hemostásica asociados a la sepsis se han realizado en estudios de pacientes con sepsis meningocócica [56]. Esta forma de sepsis es peculiar en cuanto a que se asocia con una gran activación de la inflamación y de la coagulación, dando lugar a una coagulopatía y trombosis microvascular particularmente graves. Entre el 10 y el 20% de los casos presentan púrpura fulminante, con trombosis de vasos de gran calibre en los casos más graves, observándose extensas áreas de infarto en la superficie cutánea [54]. El déficit de proteína C o de proteína S se asocia con púrpura fulminante [57-58].

La terapia sustitutiva con concentrados de PC mejora el estado de pacientes con púrpura fulminante producida por meningococos [56]. Se ha demostrado la efectividad del uso de la rhAPC en el tratamiento de púrpura fulminante con una deficiencia severa de PC [57].

Estudios previos en modelos animales han mostrado el potencial terapéutico de la APC, como enzima antitrombótico. Tanto la APC plasmática humana [59] como la rhAPC [60] presentaron efectos antitrombóticos inmediatos bajo condiciones de flujo arterial en un modelo animal (mandril) de trombosis, y la activación de la proteína C endógena mediante la infusión de trombina redujo el depósito de plaquetas en el injerto arterial y la incorporación de plaquetas y fibrina en el trombo de tipo venoso, sin disminuir las plaquetas circulantes, el fibrinógeno o la proteína C [61].

Evidencias sugieren las existencias de tres modos de acción de la APC: el papel anticoagulante, profibrinolítico y el papel citoprotector. [62] (**figura3**)

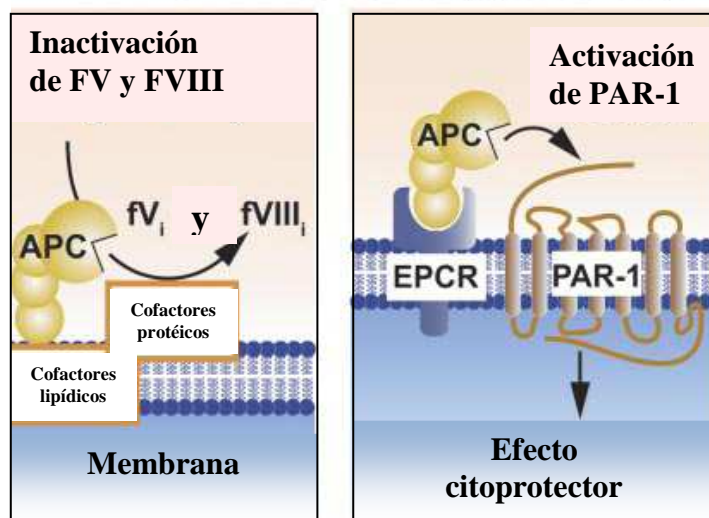
El efecto fibrinolítico de la APC es debido principalmente a la capacidad de disminuir al (PAI-1); su capacidad de disminuir la formación de trombina conlleva asimismo, supresión de la activación de (TAFI) del inhibidor activable por trombina.

Numerosas investigaciones refuerzan directamente los efectos citoprotectores de la APC sobre varios tipo de células especialmente en las células endoteliales (tabla V).

Estos efectos están en su mayor parte relacionados con: [62-64]

- a) Alteración en la expresión genética
- b) Acciones antiinflamatorias
- c) Actividad antiapoptótica

## d) Estabilización de la membrana endotelial

**Figura 3. Actividad anticoagulante y actividad citoprotectora de la APC**

La mayoría de los efectos citoprotectores requieren de la activación del PAR-1 (Protease Activated Receptor-1) [63-65] y del EPCR que sirve como co-receptor. PAR-1 es un receptor asociado a la PC activada por la proteólisis dentro del extremo N-terminal. Parece que el PAR-1 puede tener tanto propiedades proinflamatorias como antiinflamatorias dependiendo de la activación, de la concentración de la proteasa y del tipo de células [66-67].

## a) Alteración en la expresión genética.

Varios estudios aportan evidencias sobre el tratamiento con APC, modulando la expresión genética de la célula a través de su relación con la inflamación y la apoptosis. Joyel et al. [68] demostraron que la rhAPC modula directamente los patrones de la expresión genética de la célula endotelial por su actividad antiinflamatoria y supervivencia celular.

RhAPC disminuye la transcripción nuclear del  $NF-\kappa\beta$  que inhibe señales de citoquinas, incluidas la del  $TNF-\alpha$  que está relacionado con la adhesión molecular en la superficie celular. El mismo grupo aporta más información sobre la respuesta inmunológica modulando genes, cuya activación es inhibida por la APC [69].

## b) Acciones antiinflamatorias

La actividad antiinflamatoria de APC en las células endoteliales está relacionada con la inhibición o la liberación de mediadores proinflamatorios y la disminución de las adhesiones moleculares. La APC ha demostrado inhibir la liberación de citoquinas, leucocitos y la migración in vivo [63].

## c) Actividad antiapoptótica

La apoptosis es el proceso responsable de la muerte celular programada. La apoptosis puede tener señales tanto intracelulares como extracelulares que depende de los receptores “mortales” de la membrana celular. Joyel et al demostraron que la rhAPC inhibe la apoptosis celular inducida por un potente inductor, la Estaurosporina [70] mientras que Mosnier y Griffin aportaron evidencias sobre la inhibición de Estaurosporina al inducir apoptosis en la célula endotelial por parte de la APC, requiriendo la presencia de EPCR y PAR-1 [71]. Igualmente Zeng et al aportaron asimismo que la APC previene la apoptosis en el endotelio cerebral hipooxygenado ofreciendo neuroprotección [72].

## d) Estabilización de la membrana endotelial

La alteración de la membrana endotelial con el consiguiente incremento de la permeabilidad de la célula endotelial son componentes fundamentales en el proceso inflamatorio y fisiopatológico de la SG y fallo multiorgánico. La alteración de la membrana endotelial en sepsis de origen respiratorio es de gran importancia, ya que puede evolucionar a Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) [29-30]. El tratamiento con rhAPC ha demostrado que atenúa la hiperpermeabilidad microvascular de la célula endotelial inducida por la trombina y la IL-1 [72]. En estudios más recientes, la APC ha demostrado que induce a la protección de la membrana de la célula endotelial mediante la reorganización citoesquelética por la transactivación del receptor fosfato esfingosina 1 junto con EPCR [72] ambas mediadas por el PAR-1 [73].

**Tabla V. Acciones APC**

ANTICOAGULANTE	-inactiva Factor Va y VIIIa -inhibe formación de trombina -disminución de la activación endotelial
PROFIBRINOLITICO	-inactiva el PAI-1 -inactiva inhibidor fibrinolisis de la trombina
ANTIINFLAMATORIO	-reduce IL-6 -disminución de la quimiotaxis de neutrófilos -reduce otras citoquinas proinflamatorias
ANTIAPOPTOSIS	-activación neutrófilos

#### **I.4. Ensayos Clínicos con Proteína C activada (APC).**

Ya han pasado más de diez años desde que se conocieron los resultados del ensayo PROWESS, que demostró la eficacia y la seguridad de rhAPC en el tratamiento de la SG y SS [14]. Este ensayo clínico marcó un hito en el tratamiento de la sepsis, después de décadas de fracaso en la búsqueda de terapias resolutivas [74], se inauguró una década en la que se producía avance decisivo en el tratamiento de esta temible enfermedad. Demostró por primera vez un incremento en la supervivencia con una terapia dirigida a modificar la fisiopatología de la sepsis. El principal efecto indeseable a tener en cuenta deriva de sus propiedades anticoagulantes que es el incremento del riesgo de sangrado. En dicho estudio se describe una disminución significativa de la mortalidad cuando se comparaba con placebo y también en el desarrollo de la disfunción orgánica. La tasa global de mortalidad con rhAPC era del 24,7% y placebo 30,8% ( $p=0,005$ ), lo que supone una reducción del riesgo relativo (RR) del 19,4% (IC 95%: 6,6%-30,5%), una reducción del riesgo absoluto del 6,1%, y un número necesario de tratamientos para salvar una vida (NNT) de 16. El análisis de subgrupos definidos prospectivamente mostró que el efecto sobre la mortalidad era homogénea independientemente de las comorbilidades, edad, sexo, foco de infección, tipo de microorganismo, presencia ó ausencia de déficit de PC, trombopenia o coagulación intravascular diseminada (CID) [75].

El efecto beneficioso aumentaba en aquellos pacientes con mayor riesgo, definido por un APACHE II mayor o igual a 25, con una reducción absoluta de riesgo (RAR) del 12,8% ( $p<0,001$ ). La rhAPC fue inicialmente aprobada para su uso en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) con la indicación para pacientes sépticos muy graves, que fueron definidos por un APACHE II mayor o igual a 25. La indicación se realizaba por perfusión continua de rhAPC durante 96 horas, con la dosis ajustada según el peso del paciente. En Europa se aprobó poco después, pero utilizando el criterio del número de disfunción orgánica (DO) que debería ser igual o superior a dos. En los diferentes análisis realizados la eficacia de la rhAPC no dependía del tipo de infección o si la etiología era bacteriana o fúngica.

El principal efecto indeseable es un incremento del riesgo de sangrado, este ocurrió en el 3,5% de los pacientes con rhAPC y 2% con placebo ( $p=0,06$ ), principalmente durante la infusión del mismo (2,4% vs 1%). En el estudio se relacionó como factores de riesgo de sangrado intracraneal la presencia de meningitis y trombocitopenia grave.

Hasta el momento, no es bien conocido el mecanismo por el cual la rhAPC incrementa la supervivencia. Si comparamos con estudios bien diseñados con otras moléculas con efecto anticoagulante (ATIII o el inhibidor del factor tisular), no han presentado los resultados positivos de la APC. Algunos autores intentan explicar esta diferencia por la actividad más amplia de la APC [62-65], por ejemplo, como es la inhibición de la activación endotelial, ya que el EPCR está presente en los monocitos, neutrófilos y células endoteliales o por su efecto anti-inflamatorio. La tabla VI recoge los diferentes ensayos clínicos realizados con rhAPC.

Un segundo estudio, ENHANCE [76], con 2434 pacientes con SG, que a diferencia del PROWESS no era comparativo ni aleatorizado sino abierto, los resultados referentes a la eficacia fueron totalmente superponibles a los del brazo de los tratados con rhAPC en el PROWESS: 25,3% y 24,7%, respectivamente. Los pacientes tratados en las primeras 24 horas desde que aparecía la primera DO presentaban menor mortalidad que tras las 24 horas (22,9% vs 27,4%,  $p=0,01$ ). Pero hubo más eventos hemorrágicos, incluyendo la hemorragia intracraneal. No obstante, no se ha demostrado efectos beneficiosos en pacientes sépticos con bajo riesgo de muerte, como aquellos con un solo fallo orgánico o bien con un APACHE II inferior a 25 [77].

Tabla VI. Relación de la mortalidad de rhAPC versus placebo.

Ensayo	Pacientes incluidos	% rhAPC fallecidos	% placebo fallecidos	RR rhAPC vs placebo	95% IC para el RR
<b>PROWESS</b>	1690	24,7%	30,8%	0,80	0,69-0,94
<b>Total</b>					
<b>PROWESS APACHEII&lt;25</b>	873	18,8%	19%	0,99	0,75-1,30
<b>PROWESS APACHEII&gt;24</b>	817	30,9%	43,7%	0,71	0,59-0,85
<b>PROWESS DO = 1 órgano</b>	418	19,5%	21,2%	0,92	0,63-1,35
<b>PROWESS DO &gt;1 órgano</b>	1271	26,5%	33,9%	0,78	0,66-0,93
<b>ADDRESS Total</b>	2640	18,5%	17,0%	1,09	0,92-1,28
<b>ADDRESS APACHEII&gt;24</b>	321	29,5%	24,7%	1,22	0,85-1,74
<b>ADDRESS DO &gt;1 órgano</b>	862	20,7%	21,9%	0,94	0,73-1,22
<b>RESOLVE</b>	477	17,2%	17,5%	0,98	0,66-1,46

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de confianza

El EXTEND [78] mostró que la prolongación del tratamiento con rhAPC más allá de 96 horas no mejoraban los resultados. Consistió en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, donde participaron 74 UCI de 9 países con un total de 193 pacientes que recibieron una infusión intravenosa de 24 µg extendida rhAPC / kg / h, o placebo, cloruro de sodio para un máximo de 72 h. El tratamiento no redujo la mortalidad a los 28 días ni dio lugar a una resolución más rápida de la hipotensión dependiente de vasopresores a pesar de demostrar un aumento en los niveles de PC y una disminución de dímero D en comparación con el grupo placebo.



En 2007 se publicó un nuevo estudio ADDRESS (Administration of Drotrecogin Alfa in Early Stage Severe Sepsis) [79] de eficacia y seguridad con rhAPC para evaluar los pacientes sépticos con bajo riesgo de muerte (APACHE II inferior a 25 o DO de un único órgano) evaluados a los 28 días y al año tras la inclusión del enfermo en la serie. Fueron incluidos 2640 pacientes de 516 hospitales en 34 países. Dicho estudio tuvo que ser interrumpido en un análisis preliminar por la falta de eficacia de la rhAPC, pero no hubo mayor número de efectos secundarios tampoco.

Un análisis posterior del PROWESS, los pacientes con rhAPC con APACHE II mayor o igual a 25 presentaban una menor mortalidad tras alta hospitalaria ( $> 28$  días) que el placebo (450 vs 71 días,  $p=0,0005$ ), y también cuando se evaluaban otros intervalos de tiempo hasta un año después (mortalidad del 52,1% para placebo vs 41,3% para rhAPC,  $p=0,002$ ) pero esto no ocurría en pacientes con APACHE II inferior a 25 [75].

Una reciente revisión de la eficacia y seguridad de la rhAPC en pacientes quirúrgicos graves (APACHE II mayor o igual a 25) con SG concluye que es beneficioso su uso, pero que también hay que considerar el riesgo beneficio ya que hay mayor tasa de sangrado [66] En esta misma línea, el SSC del 2008 recomienda cautela en el uso en estos pacientes valorando el riesgo-beneficio.

El uso concomitante de rhAPC con heparina de bajo peso ha sido estudiado en estudios experimentales, en que observaba una atenuación de sus efectos frente a las plaquetas, neutrófilos y endotelio. Recientemente un estudio aleatorizado, doble-ciego con 1994 pacientes estudió el uso de rhAPC en dos grupos, uno con heparina a dosis profilácticas y otro con placebo en pacientes con SG ó SS, el estudio XPRESS (Xigris and Prophylactic Heparin in Severe Sepsis) [80]. No hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días, a pesar de que hubo una tendencia a menor mortalidad en el grupo con rhAPC más heparina (28,3% vs 31,9%,  $p=0,08$ ), tabla VII y tabla VIII. Hubo diferencias significativas referentes al sangrado, por cualquier causa durante los primeros 6 días (placebo 78 vs heparina 105 casos,  $p= 0,049$ ) y la incidencia de ictus isquémico durante los 6 primeros días (placebo 12 vs heparina 3 casos,  $p= 0,02$ ) y 28 días (17 vs 5, respectivamente,  $p=,009$ ). La tasa de eventos tromboembólicos también era menor en el grupo con heparina, pero no era estadísticamente significativo.

Tabla VII. Hemorragias severas en los ensayos clínicos de la rhAPC

Ensayo	Placebo n (%)	rhAPC n (%)	P
<b>PROWESS</b>	17 (2,0%)	30 (3,5%)	0.06
<b>ADDRESS</b>	28 (2,2%)	51 (3,9%)	0.01
<b>RESOLVE</b>	16 (6,8%)	16 (6,7%)	0.97
<b>ENHANCE</b>	-	155 (6,5%)	-

Tabla VIII. Mortalidad en XPRESS

Mortalidad	rhAPC+ Heparina	rhAPC+ Placebo	P
<b>XPRESS</b>	28,3	31,9	No significativa

### Consideraciones sobre los criterios de utilización y uso en clínica de rhAPC

Las indicaciones para el uso de la rhAPC se restringen a pacientes con SG ó SS de cualquier foco con índices de gravedad elevados. En Estados Unidos se indica en pacientes con APACHE II mayor ó igual a 25. Y en Europa se aprobó por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) con la presencia de igual ó más de 2 órganos disfuncionantes [81].

En los últimos años varias revisiones y recomendaciones para la SG ó SS han incluido la indicación de la rhAPC. En recientes revisiones y recomendaciones, la de la SSC del 2008 los autores sugieren el uso de rhAPC [21], en pacientes con alto riesgo de muerte, con una recomendación 2B, salvo para los pacientes postoperatorios dentro de los primeros 30 días, que sería un 2C. En el grupo de pacientes postquirúrgicos hay que individualizar el caso entre los beneficios de menor mortalidad frente a la mayor tasa de sangrados y costes. Mientras que estos autores recomiendan no hacer uso de la rhAPC en pacientes de bajo riesgo, o sea, APACHE II inferior a 25 o sólo con un órgano con disfunción con un grado de evidencia 1 A.

El tratamiento deberá comenzar en 48 horas, y preferiblemente dentro de las 24 horas del comienzo del primer fallo orgánico inducido por la sepsis de forma documentada. La dosis recomendada es de 24 µg/kg/hora, administrada en perfusión intravenosa continua con una bomba de perfusión durante una duración total de 96 horas.

Si la perfusión se interrumpiera por alguna causa, se debe reiniciar a la misma dosis, continuándola hasta completar totalmente el periodo de 96 horas. No es necesario considerar el escalado de la dosis o las dosis en bolo cuando se interrumpa la perfusión.

El estudio RESOLVE [82], ensayo clínico abierto controlado con placebo, que fue interrumpido por futilidad después de que 477 pacientes de edades entre 0 y 17 años hubieran recibido la medicación del estudio, no mostraron eficacia de la rhAPC en pacientes pediátricos y mostraron una mayor frecuencia de sangrado en el sistema nervioso central en el grupo de tratamiento frente al de placebo. Por lo tanto, no se puede hacer una recomendación de dosis y su uso no está recomendado en niños con edades por debajo de 18 años.

Cada vez se conoce mejor su eficacia y sus riesgos o los pacientes que potencialmente se beneficiarían de su uso en la práctica clínica diaria. Y como otras estrategias terapéuticas si hay indicación de su administración, su uso debe ser precoz, preferiblemente en las primeras 24 horas del inicio de la sepsis grave.

Según el estudio PROWESS [14] son necesarios 16 tratamientos con rhAPC para salvar una vida, pero la tendencia actual es "sumar" las diferentes estrategias terapéuticas tanto antibióticas o de soporte dirigidas a la sepsis, para obtener los mejores resultados clínicos.

Debido a la controversia generada con el uso o no de la rhAPC, se puso en marcha un nuevo ensayo clínico, PROWESS- SHOCK, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con SS persistente. Sujeto a un gran escrutinio y supervisado por un comité externo para favorecer la transparencia, que permitiera obtener evidencias más robustas y fueran aceptadas por los clínicos. El reclutamiento se inició en marzo de 2008 y los resultados se conocerán probablemente a finales del 2011 [83].

La tabla IX recoge las contraindicaciones del uso de la rhAPC [81].

**Tabla IX. Contraindicaciones de rhAPC**

- Pacientes con sangrado interno activo.
- Pacientes con patología intracraneal, neoplasia o herniación.
- Tratamiento concomitante con heparina a dosis superiores de 15 UI/kg/h.
- Diátesis hemorrágica conocida previa excepto la relacionada con la sepsis.
- Enfermedad hepática crónica grave.
- Valores de plaquetas  $< 30.000/\text{mm}^3$ , incluso si el recuento aumenta tras transfusiones.
- Pacientes con riesgo elevado de hemorragias, por ejemplo, haber sido sometido a cirugía mayor en las 12 horas anteriores, cirugía intracraneal o intramedular, o que vaya a ser sometido a cualquier cirugía planificada durante el tratamiento, traumatismo craneoencefálico grave, ictus hemorrágico en los 3 meses previos y sangrado gastrointestinal en las últimas 6 semanas.

Existe otro ensayo clínico en fase III que en la actualidad está reclutando pacientes, el APROCCHS (Activated Protein C and Corticosteroids for Human Septic Shock), compuesto por cuatro brazos (placebos; hidrocortisona y fludrocortisona y placebo; rhAPC y placebos, y rhAPC, hidrocortisona y fludrocortisona) con el objetivo de evaluar la relación beneficio/riesgo de estos dos fármacos y su combinación en una población de pacientes adultos con SS [84]. Los resultados de estos dos nuevos estudios aumentarán la evidencia sobre la eficacia la seguridad del tratamiento con rhAPC en pacientes con SG.

### **I.5. Polimorfismo genético factor V Leiden (FVL)**

Diversos estudios, realizados en modelos animales, en grupos raciales, en familias, en gemelos y en hijos adoptivos, han presentado pruebas concluyentes de la importancia de la genética en las infecciones graves. Sorensen et al [85] publicaron un estudio sobre las causas de la muerte prematura en 1000 familias con niños adoptados a edad temprana y comprobaron que, si los padres biológicos de estos niños habían fallecido por una infección antes de los 50 años, su hijo tenía un riesgo relativo de morir por infección de 5,81; por el contrario, el fallecimiento de los padres adoptivos por una infección no confería un mayor riesgo a morir por esta causa. Por tanto, la

susceptibilidad y la respuesta de infección parecen tener una influencia genética sorprendentemente importante.

El conocimiento de aspectos genéticos del paciente crítico es de interés por las siguientes razones:

- a) La variabilidad genética puede ser un factor de riesgo y un indicador pronóstico de enfermedades poligénicas (p. ej., sepsis, fracaso multiorgánico);
- b) La identificación de características genéticas permitirá una mejor selección de pacientes para ensayos clínicos;
- c) El estudio de los genes involucrados ayudará a descubrir las bases moleculares de la respuesta a los fármacos (farmacogenética) [86], y
- d) Los genes pueden resultar en un futuro próximo una diana en el tratamiento: terapia génica del paciente crítico [87].

Los rápidos avances de la biología molecular durante los últimos años han permitido que se conozcan con mayor detalle los mecanismos moleculares de la enfermedad y la respuesta celular al estrés. La base sobre la que descansa esta respuesta son los genes.

Para algunas enfermedades, la mutación en un solo gen es necesaria para producir el fenotipo clínico y provocar la enfermedad. En otros casos, los patrones de herencia son sencillos y generalmente se realiza a través del rastreo mediante análisis de ligamento, que compara la segregación de la enfermedad con la de los marcadores genéticos en familias con varios miembros afectados. Estas enfermedades monogénicas poco frecuentes se asocian a menudo a infecciones bacterianas recurrentes y se detectan en la infancia [88]

Sin embargo, la mayoría de los rasgos fenotípicos de las enfermedades comunes están determinados por muchos genes que colaboran en diferentes loci y carecen del patrón de herencia simple (mendeliana) que caracteriza la enfermedad monogénica. Estas enfermedades complejas o poligénicas son el resultado de la combinación de diferentes factores genéticos y ambientales e influyen en enfermedades tan prevalentes como la diabetes, la hipertensión o la aterosclerosis; naturalmente la susceptibilidad de

infección es seguida en estas enfermedades por un patrón de herencia no mendeliana [88].

La incidencia de presentación de las enfermedades infecciosas sugieren que la variante genética que está asociada a estos procesos deben ser relativamente frecuentes, un polimorfismo genético (PG) es una variante alélica que existe de forma estable en una población. Para ser considerado un PG, debe presentar una frecuencia de al menos el 1%. Son, por lo tanto, diferentes de las mutaciones, que son mucho menos frecuentes y van asociadas, habitualmente, a enfermedades hereditarias.

Los PG pueden ocurrir en los intrones (secuencias de ADN que no codifican información), los exones (secuencias que codifican información) y las regiones promotoras (regulan el proceso de transcripción). Las variaciones genéticas individuales más frecuentes son las que afectan al cambio de una base por otra de ADN: son los llamados polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNP, del inglés single nucleotide polymorphisms). Los SNP son la forma más importante y frecuente de variación en el genoma humano, y la mayoría de las diferencias genéticas entre individuos son este tipo. Se cree que hay aproximadamente 10 millones de estos polimorfismos en la especie humana, lo que significa que unas diez millones de posiciones a lo largo del genoma (cada 300-500 nucleótidos) tienen variaciones frecuentes. Los polimorfismos que cambia la secuencia de aminoácidos de un gen, o los que están situados en una región reguladora, son los que tienen mayor probabilidad de tener repercusiones funcionales [88].

Los PG que afecten a la coagulación y a la fibrinólisis pueden tener relevancia en el paciente crítico. Este concepto se puede analizar desde una doble vertiente: el paciente politraumatizado y la sepsis.

La APC es uno de los factores principales en la regulación de la coagulación. La APC degrada el factor V en tres segmentos. Se han descrito pacientes resistentes a la APC cuya base molecular reside en un cambio de G por A en la posición 1691 del cromosoma 1, donde está situado el gen del factor V. Esta mutación condiciona, a su vez, un cambio en un aminoácido (Arg506Gln), lo que determina que el factor V no pueda ser degradado en sus 3 fragmentos y mantenga, de esta manera, su actividad procoagulante. [89]

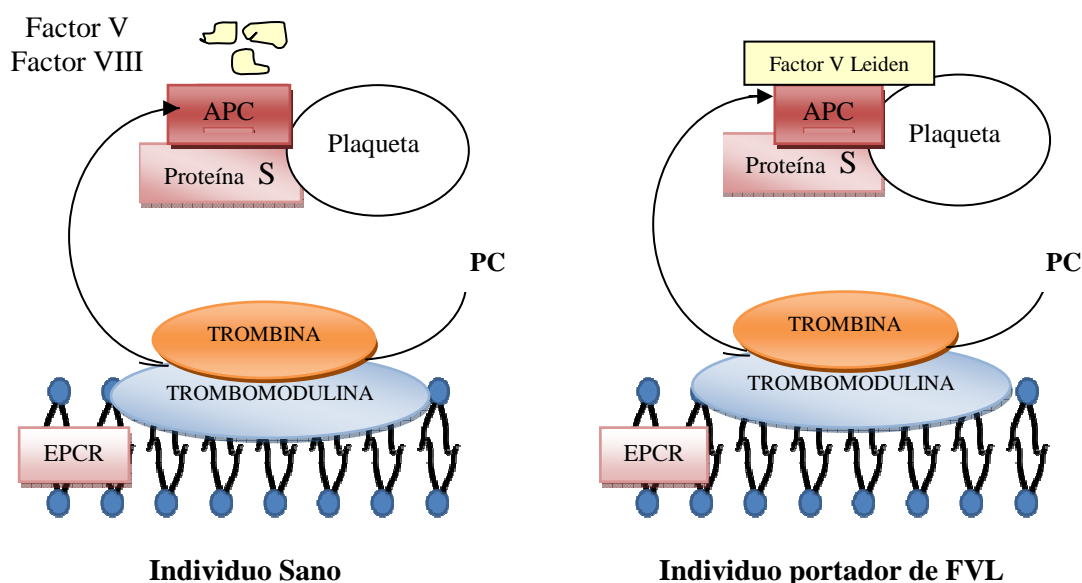
La APC destruye la actividad del factor Va cortando por los enlaces Arg306, Arg506 y Arg679, el corte por la Arginina506 acelera el corte de las otras dos Argininas. A su vez, el factor V sirve como cofactor para la inactivación del factor VIIIa por la APC [90], para lo cual se requiere la presencia de la proteína S, estimulando selectivamente el corte en la Arg306, orientando el sitio activo de la APC más cerca de este sitio de corte, anulando así la protección por parte del factor Xa [91]. En la mutación factor V Leiden (FVL), (en memoria al lugar donde fue descubierto), la Arg506 está sustituida por Glutamina, y la APC no puede cortar este enlace, este cambio reduce considerablemente la velocidad de inactivación del factor Va por la APC. Así, los individuos portadores de esta anomalía genética presentan una mayor tendencia trombótica, a causa de la deficiencia en este mecanismo regulador de la coagulación [92]. El FVL es resistente contra el desdoblamiento por la APC, por lo cual hablamos de la resistencia a la APC y se caracteriza por presentar resistencia ante los efectos anticoagulantes de la PC.

La mutación FVL o la resistencia a la APC no sólo es un factor de riesgo por ella misma, sino que su efecto resulta dramáticamente potenciado por la presencia de otros factores de riesgo, como son las deficiencias de PC, proteína S o ATIII [92] niveles elevados de homocisteína en plasma [93], el uso de anticonceptivos orales [94], embarazo [95] y cáncer [96-97]. Además, se ha descrito que muchos de ellos inducen una resistencia a la APC adquirida que independientemente del mecanismo que lo origina, la resistencia a la APC está asociada con el incremento en el riesgo de trombosis [98].

El fundamento fisiopatológico radica en la incapacidad de la inhibición del factor V por la PC, activada previamente por la unión entre la trombina y la trombomodulina. La activación de la PC por el complejo trombina-trombomodulina es una reacción poco eficiente. En determinadas áreas, se logra aumentar la afinidad de la PC por el complejo trombina-trombomodulina gracias a la presencia de EPCR. Se ha podido demostrar que la tasa de generación de APC es aproximadamente nueve veces más elevada que sobre células que expresan EPCR [99]

Normalmente la APC se une a la S y ambas degradan a los factores V y VIII; no obstante, la mutación del factor V lo hace resistente a la degradación (**figura 4**). Por esta razón, si la prueba de resistencia a la APC es un valor demasiado bajo, se debe proceder al análisis de la mutación en el gen del factor V mediante métodos de la biología molecular.

**Figura 4. Esquema del mecanismo de acción de APC en un individuo sanos versus en un individuo con FVL**



Aunque la resistencia a la APC también puede ser causada por otras mutaciones menos comunes del gen del factor V, por ejemplo, factor V Cambridge y factor V Hong Kong. [100]

El FVL heterocigótico está presente en el 3-8% de la población europea y americana. Es una mutación muy rara en la población asiática, africana y australianos indígenas. Dentro de Europa la prevalencia varía entre el 10%-15% en el sur de Suecia y Grecia, al 2-3% en Italia y España. La frecuencia del FVL homocigótico es aproximadamente 1:5000 [89].

La importancia relativa de este PG no sólo radica en la mayor predisposición a presentar acontecimientos trombóticos, sino que estos pacientes podrían no responder adecuadamente al efecto fibrinolítico, pero si beneficiarse del efecto citoprotector de la APC, que incluyen alteraciones beneficiosas en perfiles de expresión génica, acciones antiinflamatorias, actividades antiapoptóticas y estabilización o protección de la membrana endotelial [89]. El desarrollo de variantes APC con un perfil mejorado para beneficiar la proporción de citoprotección frente a las acciones anticoagulantes, es una de una de las líneas de investigación en la actualidad, porque disminuiría los efectos adversos hemorrágicos que se han observado en los resultados de los ensayos clínicos con APC. Resultados recientes en ratones tratados con un derivado no anticoagulante de



APC, han demostrado que la actividad de señalización celular de la APC es el principal responsable de protección frente a la SG en modelos animales [101]. Si estos resultados son validados con ensayos clínicos en humanos, los pacientes sépticos grave se beneficiarían del tratamiento con estos derivados de la APC al eliminar el riesgo de sangrado, especialmente en el paciente postquirúrgico.

Estudios clínicos muestran resultados variables respecto la presencia de mutación del FVL. La presencia de la mutación ha sido analizada en cohortes de pacientes con SG que han sido incluidos en ensayos de la rhAPC [14, 88]. En estos estudios incluyeron a 3894 pacientes, con una prevalencia del factor V Leiden heterocigótica de 3,9%, siendo mayor que la frecuencia alélica predictiva (establecida) de 2,5% [102]. La mortalidad a los 28 días en los pacientes con FVL no fue inferior estadísticamente significativa en la población control (19,3% versus 26,2%, riesgo relativo 0,74; 95% intervalo de confianza (0,53-1,03). Tampoco existen diferencias en la incidencia de hemorragias graves o eventos trombóticos.

En otra publicación los pacientes con FVL heterocigótico mostraron menor mortalidad (13,9%) que aquellos sin mutación (27,9%,  $p= 0.013$ ) [103]. No hubo diferencias en el efecto del tratamiento con rhAPC entre los dos grupos. En el estudio Copenhagen City Heart, se realizó un screening en 9.253 individuos de presencia de la mutación del FVL, a los que se les hizo un seguimiento durante 7 años para establecer el riesgo de hospitalización por cualquier infección y progresión de la enfermedad.[104]. El riesgo relativo de infección en portadores del FVL fue de 1,08 (95% de intervalo de confianza 0,87-1,35) comparado con los no portadores, ajustado por edad, sexo, consumo de alcohol y tabaco, ingresos y nivel de educación. En cambio los pacientes con la mutación tuvieron un mayor riesgo de muerte debido a infecciones que los que no tenían la mutación (riesgo relativo ajustado de 4,41, 95% de intervalo de confianza 1,42-13,67).

Tanto los estudios experimentales como clínicos han mostrado resultados inconsistentes en relación a la supervivencia de sepsis o infecciones graves en pacientes portadores del FVL y los no portadores. Aunque parece biológicamente convincente que la mutación del FVL, con la consiguiente resistencia a la APC, podría agravar la respuesta de la sepsis, se está especulando sobre la generación de un balance y un

moderado incremento de la trombina por parte de la mutación del FVL que podría proteger de infecciones graves y sepsis por medio de un ligero aumento de generación de APC. [105]. Se requieren análisis adicionales con una gran cohorte de pacientes sépticos o estudios prospectivos a largo plazo de pacientes con conocida mutación de FVL para aclarar esta cuestión.

## I.6. Guías de Práctica Clínica de la Campaña “Sobrevivir a la Sepsis” (SSC)

Las Guías de Práctica Clínica de SSC establece la importancia de una adecuada actuación ante un paciente crítico con SG y/o SS en “ventanas” o intervalos de tiempo [21] considerando un nivel de recomendación en función de la calidad de los estudios realizados, sistema GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) [106] tabla X.

**Tabla X. Determinación del grado de evidencia por el sistema GRADE [106]**

Tipo de evidencia según metodología.
A. Ensayo controlado aleatorizado (ECA)
B. ECA de baja calidad o estudio observacionales de alta calidad
C. Estudio observacional
D. Series de casos o opinión de expertos
Factores que pueden disminuir la fuerza de la evidencia
1. Limitación en la calidad de planificación e implantación del estudio
2. Inconsistencia de los resultados (incluyendo problemas con el análisis de subgrupos)
3. incertidumbre sobre la evidencia
4. Imprecisos o datos escasos
5. Alta probabilidad de sesgo de información
Factores que pueden aumentar la fuerza de la evidencia
1. Evidencia de asociación fuerte: RR significativo > 2, sin factores de confusión plausibles.
2. Evidencia de asociación muy fuerte: RR significativo > 5, sin amenazas importantes para la validez
3. Evidencia de un gradiente dosis respuesta

El objetivo es realizar diferentes medidas o actuaciones inicialmente en las primeras 6 horas tras la identificación de la SG o SS orientadas al diagnóstico, terapéutica y a resultados de resucitación.

### Medidas diagnósticas

1. Medir en suero el lactato (grado de evidencia 1B), si  $> 4$  mmol/L está relacionado con mayor gravedad clínica.
2. Obtener dos ó más cultivos de sangre antes de la administración de antibióticos, grado de evidencia 1C. Cultivos del origen de la infección.

### Medidas terapéuticas

1. Administrar antibióticos de amplio espectro dentro de la primera hora del inicio de SG (grado de evidencia 1D) y en el SS (grado de evidencia grado 1B). Reevaluar el régimen antimicrobiano para optimizar la eficacia, la prevención de resistencia, evitando la toxicidad y minimizando costes (1C). Considerar terapia combinada ante sospecha de *Pseudomonas aeruginosas* (2D) y en pacientes neutropénicos (2D). Valorar desescalar con las sensibilidades (2D). Una duración de tratamiento de 7 a 10 días; si bien la mayor duración está unida a focos no drenados o en pacientes con inmunodepresión (1D).
2. Control e identificación del foco de infección. Dentro de las primeras seis horas avanzar en el diagnóstico del origen de la infección desde el punto de vista anatómico (1D). Valorar drenaje efectivo del foco infeccioso en ese periodo con valoración de los riesgos y beneficios del método elegido (1D).

### Medidas orientadas hacia los Objetivos en la Resucitación Inicial

1. No retrasar el ingreso en UCI (1C).
2. Resucitación inicial (1C):
  - a. Corrigiendo la hipotensión arterial dando un soporte de fluidoterapia inicial agresivo a dosis de 20 ml/kg de cristaloides ó coloides (1B), continuando con vasopresores (noradrenalina inicialmente ó dopamina) para mantener la presión arterial media (PAM)  $> 65$  mm Hg, o más elevada si el paciente tiene antecedentes de hipertensión arterial sistémica (1B).

- b. Monitorizar la diuresis para que sea superior a 0,5 ml/Kg/h.
- c. Continuar con soporte de fluidoterapia dirigida hasta lograr una presión venosa central (PVC) de > 8 mm Hg si el paciente está sin Ventilación Mecánica (VM) ó >12 mm Hg si esta con tratamiento de VM.
- d. Obtener una saturación venosa central de oxígeno > 70% o venosa mixta > 65%, (2C).
- e. Garantizando un hematocrito > 30% con transfusiones de concentrado de hematíes y
- f. Valorando la perfusión de dobutamina a dosis máxima de 20 µg/Kg/h (1C).

### **Medidas de estabilización hemodinámica en las primeras 24 horas tras el inicio de la sepsis**

1. Tratamiento con esteroides a dosis de  $\leq 300$  mg de hidrocortisona si el SS no responde a terapia de fluidos y vasopresores (2C), iniciando retirada al disminuir los vasopresores.
2. RhAPC en pacientes con SG o SS, con más de órganos disfuncionantes y evaluación clínica de alto riesgo de muerte (2B excepto 2C para pacientes postoperatorios).
3. En pacientes con VM instaurar un bajo volumen tidal (1B) y con una limitación de la meseta inspiratoria ó presión estrategia (1C) para la lesión pulmonar aguda (LPA) o para el SDRA. Aplicar una presión final en la espiración positiva en la lesión pulmonar aguda (1C). Elevar a 30° la cama en pacientes con VM a menos que esté contraindicado (1B). Evitar el uso rutinario de catéteres en la arteria pulmonar en LPA/SDRA (1 A). Realizar una estrategia conservadora de líquido para pacientes con LPA/SDRA establecido que no están en estado de shock (1C). Protocolos de destete y sedación/analgesia (1B), con interrupciones diarias, evitando el bloqueo neuromuscular si es posible (1B).
4. Institución de control glicémico (1B), dirigidas a una glucemia < 150 mg/dL después de estabilización inicial (2C).

5. Otras medidas a considerar son la Hemofiltración veno-veno continua (2B) en pacientes con SG e insuficiencia renal y en los pacientes inestables sépticos y dificultad en el balance hídrico (2D); la profilaxis de la trombosis venosa profunda (1A); el uso de profilaxis de úlcera de estrés para evitar la hemorragia digestiva alta utilizando los bloqueadores H2 (1A) o inhibidores de la bomba de protones (1B).
6. Considerar la limitación de esfuerzo terapéutico (1D).

## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

El tiempo se considera un factor determinante en los resultados clínicos de los pacientes con Sepsis Grave (SG) o Shock Séptico (SS) que han recibido el tratamiento de resucitación en las primeras seis horas y, de soporte en las primeras veinticuatro horas desde el inicio del cuadro clínico grave, incluyendo el tratamiento con la rhAPC, según las guías de práctica clínica de la Campaña sobre Sobrevivir a la Sepsis (SSC).

Existe controversia del uso de la rhAPC en pacientes con SG y SS con los resultados obtenidos de los ensayos clínicos realizados y publicados desde 2001 a la actualidad. La eficacia clínica, los efectos adversos y el impacto económico por su alto coste nos inducen a profundizar en las características del paciente con SG ó SS como factor incidente en dichos resultados.

Los eventos hemorrágicos secundarios estarían disminuidos en caso de resistencia a la APC. La causa genética más frecuente de resistencia a la APC es el polimorfismo genético del factor V. El estudio de biomarcadores relacionados con la coagulación y la injuria celular nos permitirá avanzar en el ajuste individual de la rhAPC, según genotipo del paciente, etiología y extensión del daño.

La relación entre la valoración de la gravedad clínica, como el APACHE II y el SOFA, con biomarcadores específicos de la sepsis pueden ser herramientas de ayudas para la toma de decisiones clínicas, como la ventana o periodo de tiempo para la indicación de la rhAPC, de su dosificación y duración.

¿Qué pacientes se beneficiarían del uso racional de la rhAPC? ¿Qué indicadores clínicos y analíticos disponemos para acercarnos a esta decisión? ¿La variabilidad genética influye en la respuesta ante la agresión y el fármaco?

### Objetivo principal

Determinar la presencia de resistencia a la proteína C activada (APC) y del polimorfismo genético al factor V Leiden en pacientes con Sepsis Grave (SG) o Shock Séptico (SS).

### Objetivos secundarios

1. Relacionar el grado de gravedad clínica y la disfunción orgánica con el consumo de proteína C en pacientes con SG o SS.
2. Valorar la respuesta clínica de los pacientes con SG o SS que han recibido rhAPC con o sin resistencia a la misma.
3. Monitorizar biomarcadores de coagulación, respuesta inflamatoria, infección, nutricionales y perfil anémico en pacientes con SG o SS.
4. Analizar los tipos de actuaciones, acorde a las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la Campaña “Sobrevivir a la Sepsis”, en los pacientes con SG ó SS y que, sin embargo, suponen factores de confusión a nivel de resultados y riesgo ó beneficio para la supervivencia



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

### III.1 Diseño del estudio

Estudio prospectivo de cohorte, observacional, realizado en pacientes ingresados en la UCI médico-quirúrgica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria con el diagnóstico de sepsis grave y/o shock séptico. Se realizó la inclusión de pacientes durante un periodo de 20 meses, comprendido entre octubre de 2008 y mayo de 2010. Se efectuó seguimiento del paciente hasta su alta hospitalaria.

### III.2 Selección de pacientes.

La incidencia de la SG y SS es el 10% del total de los ingresos de UCI en el hospital Universitario Virgen de la Victoria en un año (300 pacientes). En los 20 meses de inclusión de pacientes se registraron un total de 210 pacientes con SG o SS, tras aplicar los criterios de exclusión, el grupo de estudio fue constituido con 150 pacientes.

El diagnóstico de **sepsis grave y/o shock séptico** se ajustó a las definiciones empleadas en la conferencia de consenso SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS del año 2001 [7].

**Sepsis:** cualquier infección documentada o sospechada con uno o más de los siguientes criterios:

- Fiebre (temperatura central  $>38,3^{\circ}\text{C}$ ) o Hipotermia ( $<36^{\circ}\text{C}$ )
- Taquicardia  $> 90$  latidos/minuto.
- Taquipnea  $> 30$  respiraciones/minuto.
- Alteración de la conciencia.
- Edema o balance positivo  $>20$  ml/kg en 24 h.
- Hiperglucemia (glucosa plasmática  $>110$  mg/dl) en ausencia de diabetes.
- Leucocitosis ( $>12.000/\text{mm}^3$ ) o Leucopenia ( $< 4.000/\text{mm}^3$ ) o recuento normal con  $>10\%$  formas inmaduras.
- Niveles plasmáticos altos de proteína C reactiva o Procalcitonina.
- $\text{SvcO}_2 >70\%$  o Índice cardíaco  $>3,5$  l/min/m<sup>2</sup>.

**Sepsis grave:** episodio de sepsis asociado a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión atribuible a la sepsis.

- Hipoxemia con  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$  mmHg.
- Oliguria (diuresis  $< 0,5$  ml/kg/h durante al menos 2 horas).
- Creatinina incremento  $> 0,5$  mg/dl respecto valor previo o valor  $> 2$  mg/dl
- Trastorno de la coagulación (INR  $> 1,5$  o TTPA  $> 60$  seg).
- Trombocitopenia  $> 100.000/\text{mm}^3$
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina  $> 2,0$  mg/dl).
- Hiperlactacidemia ( $> 3$  mmol/l o 24 mg/dl).
- Hipotensión arterial (PAS  $< 90$  mmHg, PAM  $< 70$ , o descenso de la PAS  $> 40$  mmHg).

**Shock séptico:** hipotensión arterial persistente que no pueda ser explicada por otras causas diferentes a la sepsis, y que no se recupera a pesar de la resucitación con volumen adecuada.

**Criterios de exclusión** del estudio todos aquellos pacientes que:

1. Edad inferior a 18 años.
2. No se ajusten al diagnóstico de sepsis grave o shock séptico.
3. No se le haya extraído sangre antes 24 horas del inicio sepsis para la determinación de los biomarcadores analizados en el estudio.
4. No aparezca recogida en la historia al menos un 60% de los datos requeridos para valorar a cada paciente.
5. Fallezcan como consecuencia de un diagnóstico diferente del de sepsis grave o shock séptico.

### III.3 Variables estudiadas:

Se procedió a cumplimentar una hoja de recogida de datos clínicos en la que aparecen los siguientes ítems:

- Número de caso

- Edad
- Género
- Patología previa ó comorbilidad, **anexo 1**
- Motivo de ingreso
- Origen del foco séptico
- Lugar inicio sepsis grave
- Presentación clínica
- Tiempo cero ó inicio sepsis grave
- Determinación de hemocultivos.
- Determinación de cultivo del foco de infección
- Microorganismo responsable de la infección
- Evaluación de la sensibilidad de la antibioterapia.
- Clasificación en la escala SOFA
- Clasificación en la escala APACHEII
- Número de órganos disfuncionantes.
- Estancia en UCI en días
- Estancia hospitalaria en días
- Mortalidad.

Variables recomendadas del programa educacional “Sobrevivir en Sepsis” [21]. (Cumplimiento (si/no) de cada uno de los componentes incluidos en los paquetes de medidas para el tratamiento de la sepsis grave/shock séptico, así como el registro de la realización de la misma). Paquete de medidas de resucitación, antes de las seis horas desde el inicio de la sepsis grave, (**anexo 2**):

- Determinación de lactatos.
- Hemocultivos previos a la administración de antibióticos.

- Administración de antibióticos de amplio espectro en menos de 3 horas en pacientes de urgencias y en menos de 1 hora en pacientes ingresados.

- En presencia de hipotensión arterial sistémica:

- Iniciar aporte de volumen (20 ml/kg de cristaloides o equivalente en coloide).
- Drogas vasoactivas para mantener una TAM > 65 mmHg.

- En presencia de hipotensión refractaria a volumen o lactacidemia  $\geq 4$  mmol/L

- Conseguir una Presión Venosa Central > 8 mmHg si el paciente estaba sin ventilación mecánica o >12 mm de Hg si estaba con ventilación mecánica
- Conseguir SvO<sub>2</sub> > 70% (SvcO<sub>2</sub> > 65%)

- En presencia de SvO<sub>2</sub> > 70% (SvcO<sub>2</sub> > 65%) valorar que el hematocrito sea superior a 30% e indicar dobutamina como inotrópico

- Medidas diagnósticas para diagnóstico del foco de la sepsis grave

- Medidas para drenaje del foco de la sepsis si procede

Paquetes de Medidas de tratamiento antes de las veinticuatro horas desde el inicio de la sepsis grave, (anexo 2):

- Control glucémico < 150 mg/dl

- Presión plateau < 30 cm H<sub>2</sub>O en pacientes ventilados.

- Considerar la administración de Drotrecogina alfa activada según protocolo del nuestro hospital.

- Corticoides a dosis de 200-300 mg/dl, según protocolo del hospital.

Así mismo se evaluaron diferentes **Biomarcadores** para relacionarlos con el pronóstico del paciente séptico, dada a la complejidad de la sepsis se estudiaron desde distintos mecanismos fisiopatológicos.

Para evaluar el **estado de coagulación**, se estudió el tiempo de tromboplastina parcial activada (**TTPA**), siendo los valores de referencia valores inferiores de 35 segundos, el tiempo de Protrombina, dado en Ratio Internacional Normalizada (**INR**) (0,9- 1.26), los niveles de **PC funcional** (>75%), Resistencia a la Proteína C activada

(**RPCa**) (<1.80), niveles de **ATIII funcional** (>75%), niveles de **Proteína S funcional** (>60%), y el **número de plaquetas** ( $140-348 \times 10^3/\mu\text{L}$ )

En aquellos pacientes con una **RPCa** inferior a 1,80 se les determinó **el factor V Leiden**.

Entre los **parámetros de respuesta celular** se midieron los **leucocitos totales** ( $4-10,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) y **eosinófilos** en valor absoluto ( $0,04-0,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) La eosinopenia es considerado un marcador de infección aguda, recientemente se ha visto que es un buen factor predictivo en pacientes críticos [107].

Como **proteínas de fase aguda** se ha estudiado, la **Proteína C reactiva (PCR)** (<5 mg/l), la **alfa 1 antitripsina** (90-200 mg/dl) y la **haptoglobina** (30-200 mg/dl). Producidas y secretadas principalmente por el hígado tienen una importante función en la respuesta inmune a la infección. Contribuyen a la respuesta pro-coagulante y a la inhibición de la fibrinólisis observada en la sepsis [108].

Además se determinaron los complementos **C3** (90-180 mg/dl) y **C4** (10-40 mg/dl). El sistema del complemento es una parte de la respuesta inmunológica inespecífica al antígeno, interactúan con los complejos Ag-Ac con las membranas celulares, produciendo la destrucción de virus y bacterias, incluso en casos patológicos las células de nuestro propio organismo. La Procalcitonina (**PCT**) (<0,05 ng/ml) que aumenta en situaciones de inflamación sistémica, sobre todo cuando es originada por una infección bacteriana y sus valores permanecen elevados hasta que el proceso infeccioso no se resuelve [109].

Para evaluar el **estado nutricional**, se ha utilizado el **colesterol** (136-200 mg/dl) como parámetro de la evaluación del aspecto calórico de la desnutrición [110], las **proteínas totales** (6,4-8,2 gr/dL) y la **prealbúmina** (20-40 mg/dl) como indicadores de las reservas proteicas y reactante de fase aguda negativa [111]; la **transferrina** (202-364 mg/dl) como proteína responsable de transporte de hierro y reactante de fase aguda negativa. Por último, los **linfocitos totales** ( $1,14-3,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) se utiliza como parámetro relacionado con la depleción proteica y expresión de la pérdida de defensas inmunitarias a consecuencia de la desnutrición [112]

**Otros biomarcadores** valorados fueron:

**Lactato** (<2 mmol/l), es el marcador de hipoperfusión por excelencia. Aumentos en lactato sérico indican progresión a la disfunción de órgano), asociado al aumento en la tasa de mortalidad [113].

**Glucosa** (70-110 mg/dl) La hiperglucemia es frecuente debido al desbalance metabólico, se asocia a mayor disfunción orgánica e incremento de la mortalidad [114].

**Hemoglobina (Hb)** (11,6-15 gr/dl) es importante mantener un adecuado aporte de oxígeno en los tejidos periféricos para mejorar la perfusión de los mismos.

**Bilirrubina total (BT)** (0,2-1,1 mg/dl) nos evalúa la disfunción hepática.

**Hormona estimulante de tiroides (TSH)** (0,2-4,2 µUI/ml) La severidad de la enfermedad se ha asociado con anormalidades en los valores de las hormonas tiroideas [115].

**Cortisol** (5-25 µg/dL) Los glucocorticoides juegan un papel importante en la regulación de la actividad NF-κB, con un papel fundamental y generalizado en la inducción de la transcripción de genes de citoquinas tras la exposición a un patógeno invasor. La sepsis grave es, sin embargo, asociado a alteraciones complejas del eje HPA, lo cual puede resultar en disminución de la producción de cortisol, así como la resistencia del tejido glucocorticoides [116].

### III.4 Procedimiento analítico

De todos los pacientes incluidos en el estudio se determinaron los biomarcadores de las muestras extraídas durante las primeras 24 horas del inicio de sepsis grave. Las muestras de sangre se recogieron en Vacutainers® siliconados (Becton Dickinson) que contenían diferentes tipos de anticoagulantes en función de la técnica para la que estaban destinadas. Se procedió a congelar una alícuota a -70°C para posibles comprobaciones y análisis posteriores si fuera necesario.

La **Hemoglobina (Hb)**, **leucocitos**, **eosinófilos totales**, **linfocitos totales** y **plaquetas** fueron realizados en el contador hematológico automatizado Pentra ABX ® (Horiba). Las determinaciones se hicieron en sangre total utilizando como anticoagulante EDTA (etilen-diamino-tetra-acetato).

En cuanto a las determinaciones bioquímicas se determinaron en suero:

La **PCR y la transferína** se determinaron en suero en el autoanalizador Dimensión RxL® Siemens Healthcare Diagnostics.), mediante inmunturbidimetría por partículas de látex.

El **colesterol, Proteínas Totales (PT), glucosa y bilirrubina total** se analizaron en suero mediante una técnica de punto final policromático (Dimensión Vista® , Siemens Healthcare Diagnostics.)

La **TSH** se determinó en suero por quimioluminiscencia (Dimensión Vista®, Siemens Healthcare Diagnostics.)

El **cortisol** se midió en suero mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia en el autoanalizador Advia Centaur® (Siemens Healthcare Diagnostics.)

La **PCT** en el analizador VIDAS (BRAHMS®) en plasma con heparina de litio mediante un inmunoensayo tipo sándwich en un solo paso con una detección final por fluorescencia.

La **antitripsina, la haptoglobina y los complementos C3 y C4** se cuantificaron en suero en autoanalizador BN-ProSpec® (Siemens Healthcare Diagnostics.) mediante inmunonefelometría a punto fijo.

Las determinaciones del estudio de coagulación se determinaron en plasma con el anticoagulante citrato sódico al 3,8% (9:1, vol:vol, sangre:anticoagulante) procurando siempre que las muestras se mantuvieran a 4°C.

Tiempo de tromboplastina parcial activada (**TTPA**) utiliza el reactivo Dade Actin FS® y Protrombina (**INR**) el Dade Thrombin Reagent®, Siemens Healthcare Diagnostics, ambos parámetros se midieron en el autoanalizador Sysmex® CS-2100i, Siemens Healthcare Diagnostics, utilizando un método de detección óptica. Que detecta el cambio en la turbidez de la muestra sanguínea durante el proceso de coagulación como un cambio en la intensidad de la luz dispersada.

La **ATIII funcional** se determinó con un kit comercial de ATIII (Berichrom ® Siemens Healthcare Diagnostics.) basado en su actividad inhibidora de la trombina en presencia de heparina, el resto de trombina liberada se mide cinéticamente a 405 nm,



siendo inversamente proporcional a la actividad de la ATIII de la muestra en el analizador BCS® XP, Siemens Healthcare Diagnostics.

La determinación de la actividad funcional de la **proteína S**, se basa en su condición de cofactor de la PCA que en un plasma deficiente en Proteína S y C4bBP se le incuba con el veneno de serpiente de Russell. La actividad de la Proteína S es proporcional al tiempo de coagulación que se determina mediante el analizador BCS® XP, Siemens Healthcare Diagnostics.

Los niveles de **PC funcional** se determinaron con un kit comercial de PC (Berichrom ® Siemens Healthcare Diagnostics.) basado en un ensayo cromogénico que se desarrolla en dos etapas: la incubación del plasma con el activador de la PC (veneno de la serpiente *Agkistrodon contortrix*) y la cuantificación de la proteína C activada usando un substrato cromogénico sintético, la piro-acido glutámico-prolin-argin-metoxi nitroanilid (p-glu-pro-arg-MNA), la MDA liberada se mide cinéticamente a 405 nm, siendo su nivel directamente proporcional a la actividad de la PC de la muestra, se realizó el analizador BCS® XP, Siemens Healthcare Diagnostics.

Para el **screening de la RPCa**, utilizamos el test de coagulación de Proc® Ac R con el analizador de analizador BCS® XP, Siemens Healthcare Diagnostics. Se basa en la activación de la proteína C endógena por el veneno *Agkistrodon contortrix*, la APC se incubación del plasma con el veneno de serpiente de Russell y posterior determinación de la relación del tiempo de activación con y sin el activador del veneno de serpiente.

Para la detección del **PG de Factor V Leiden**, primero se procedió a la extracción de ADN en sangre total utilizando el Kit comercial “High pure PCR Template Preparation®” (Roche Molecular Biochemicals), de acuerdo a las instrucciones del proveedor. Este reactivo está preparado para la extracción y purificación de ácidos nucleicos, en primer lugar realiza una lisis celular mediante incubación con proteinasa K y tampón de lisis TL [guanidina-HCl 6M, urea 10mM, Tris-HCl 10mM, Tritón X-100 20% (v/v), pH 4,4 (25°C)], para inactivar nucleasas, los ácidos nucleicos quedan unidos a la fibra de las columnas proporcionadas, a continuación se procede con el lavado y purificación de las columnas con objeto de eliminar sales, proteínas y otras impurezas celulares y por último se lleva a cabo la elución de los ácidos nucleicos purificados retenidos en la columna.

La presencia del polimorfismo G1691A (Arg506Gln) en el gen del factor V, se analizó en el ADN extraído previamente mediante un ensayo comercial de detección (LightCycler-Factor V Leiden Mutation Detection Kit®, Roche Molecular Biochemicals,), siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Las muestras de DNA se amplificaron y analizaron en el LightCycler®, utilizando sondas específicas para la hibridación de cada uno de los genotipos mediante la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real con sondas FRET (Flourescent Resonance Energy Transfer) y a continuación identificaremos las posibles mutaciones o polimorfismos genéticos de este DNA.

El **protocolo de extracción del ADN** se describe a continuación. En un tubo eppendorff se depositan 200 µL de sangre que se incuban con 40 µL de proteinasa K y 200 µL de tampón TL, durante 10 min a 72°C. Se añaden 100 µL de isopropanol, se mezcla bien y se transfiere a un tubo con filtro y se centrifuga 1 minuto a 8.000 x g. Se deshecha el filtrado y sobre el contenido de ADN (retenido en el filtro), se añaden 500 µL de tampón inhibidor, [guanidine-HCl 5M, Tris-HCl 20 mM, pH 6,6 (25°C)], preparado con etanol para obtener la concentración final. Se centrifuga 1 minuto a 8.000 x g, procediendo de igual manera a lo descrito anteriormente. Tras 2 lavados del filtrado, éste se centrifuga durante 10 segundos a 13.000 x g para optimizar el rendimiento de la extracción.

Finalmente el filtrado se deposita sobre un nuevo tubo eppendorff de 1,5 mL, se añade 200 µL de tampón de elución previamente calentado a 70°C y se centrifuga 1 min a 8.000 x g obteniendo finalmente ADN.

### III.5 Análisis estadístico

Todos los datos ha sido informatizados y analizados mediante el paquete estadístico informático “Statistical Program for the Social Sciences” SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

El análisis descriptivo de todas las variables se realizó en términos de media aritmética ( $\bar{X}$ ), desviación estándar (DE), mínimo y máximo de las variables cuantitativas. Ante la ausencia de normalidad se introdujo en la descriptiva los percentiles (25%, 50% o mediana, 75%). El análisis descriptivo de las variables

categorías se ha expresado con el número observado (N) y en forma de porcentaje de incidencia (%).

En el caso de las variables cuantitativas como cualitativas se ha realizado análisis univariante y multivariante, correlaciones, y regresiones lineales y logísticas.

Para analizar las diferencias observadas en las frecuencias de las variables de interés que son estadísticamente significativas, en el caso de variables cualitativas se evaluó mediante el test de la Chi-cuadrado o a través de la prueba exacta de Fisher en el caso de que el porcentaje de valores esperados menores de 5 supere el 20%.

En los casos en los que se estudió las diferencias entre variables cuantitativas continuas se aplicó los test de la T de Student y ANOVA con más de grupos a evaluar siempre que se satisfaga la condición de normalidad y en caso contrario los correspondientes test no paramétricos (Mann-Whitney o Kruskal Wallis). Para evaluar la normalidad de los datos se utilizó el test de Kolmogorov Smirnov.

Se trabajó con un nivel de confianza del 95% considerándose, pues, los valores de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativos.

Tras el análisis univariante, se ha llevado a cabo, como técnica multivariante, una regresión logística paso a paso para identificar las variables predictoras de la mortalidad, controlando los posibles factores de confusión e interacciones. Se calculó la razón de ventajas (odds ratio) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

### III.6 Consideraciones éticas

El estudio cumple con los principios éticos de la investigación en humanos que se recogen en la Declaración de Helsinki. Previamente a su desarrollo, se obtuvo autorización por parte del Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

A todos los pacientes seleccionados para el estudio (o en su caso a los familiares más directos) se les informó que los datos serán evaluados de forma específica para mejorar los resultados de su enfermedad grave (**anexo 3**); se hizo constar en la historia clínica esta información detallada, y se obtuvo el consentimiento por escrito del

paciente (**anexo 4**) o del familiar o representante legal del paciente (**anexo 5**), tras haber recibido información explícita de la naturaleza y objetivos del estudio.

Los datos recogidos de cada paciente se anonimizaron para garantizar la confidencialidad del paciente, los pacientes se han identificado por el número de registro.

### III.7 Cronograma del estudio

	Ene 08	Feb08- Abr08	May08- Sep08	Oct08- May10	Jun10- Oct10	Nov10- Dic 10	Ene11- May11	Jun11- Jul 11
Selección y delimitación del tema								
Revisión bibliográfica								
Diseño del estudio								
Inclusión de pacientes								
Determinación biomarcadores								
Obtención datos clínicos								
Análisis de datos								
Elaboración de resultados								
Redacción								
Revisión y correcciones								

**Anexo 1. Definición de Enfermedades Crónicas, antecedentes o comorbilidades**

La insuficiencia de órganos o el compromiso inmunitario deben haber sido evidentes previamente al ingreso hospitalario actual, y conforme a los siguientes criterios [32, 33].

1. Hepática: cirrosis (biopsia) e hipertensión portal documentada; o episodios previos de sangrado gastrointestinal atribuidos a hipertensión portal; ó episodios previos de fallo hepático, encefalopatía o coma.

2. Cardiovascular: disnea o angina de reposo (clase IV de la New York Heart Association (NYHA)).

3. Respiratoria: EPOC grave con incapacidad severa al ejercicio; situación crónica documentada de hipoxemia, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar (>40 mm Hg) o dependencia del respirador.

4. Renal: diálisis crónica.

5. Compromiso inmunitario: El paciente ha recibido tratamiento que suprime la resistencia a la infección, por ejemplo, inmunosupresión, radiación, quimioterapia, alta dosis de esteroides recientes ó en tratamiento a largo plazo; ó el paciente tiene una enfermedad que está suficientemente avanzada como para suprimir la resistencia a la infección como leucemia o SIDA.

**Anexo 2: Protocolo de la Campaña de Sobrevivir la Sepsis (SSC).****A. Confirmación Diagnóstica SG [26]****A.1. Valorando la presencia de alguna disfunción orgánica previa sospecha clínica:**

- Situación hemodinámica (hipotensión arterial). Hipoperfusión tisular (retraso del relleno capilar > 2 segundos y presencia de lactatos en suero > 3 mmol/l ó 24 mg/dl).
- Alteraciones mentales (encefalopatía séptica).
- Hipoxemia arterial ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ).
- Oliguria (débito urinario < 0,5 ml/kg/h o 45 ml/h en 2 horas (en adultos). Incremento de creatinina  $\geq 0,5$  mg/dl
- Trombocitopenia ( $< 100.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ ). Trastornos de la coagulación (INR > 1,5 o TTPA > 60 s).
- Hiperbilirrubinemia > 4 mg/dl.

**A.2. Solicitar Exploraciones complementarias:**

- Hemograma con fórmula y recuento.
- Bioquímica que incluya glucosa, urea, creatinina, iones, bilirrubina y enzimas hepáticas, lactato y PCR/PCT.
- Estudio de coagulación.
- Gasometría arterial y venosa.
- Sedimento urinario.
- ECG y radiografía de tórax.
- Se valorarán otras pruebas en función del foco infeccioso sospechado y su manejo específico
- Según la sospecha del foco infeccioso se tomarán otras muestras para cultivo y pruebas de resultado rápido

- En el caso de infección del SNC: tinción de Gram en el LCR, detección de antígeno o técnicas moleculares, si estuvieran disponibles.
- Si se trata de infección del tracto respiratorio inferior, se obtendrá muestra de aspirado bronquial o de esputo. Se recomienda obtener muestra de orina para antigenuria de *Legionella pneumophila* y *Streptococcus pneumoniae* en población adulta.
- En infección de tejidos blandos la muestra se obtendrá en profundidad, mediante punción-aspirado o cirugía.

## B. Resucitación en la sepsis grave (primeras 6 horas) [26]

### B.1. Conseguir unos valores de PAM $\geq 65$ mmHg ó $>80$ mm Hg si es hipertenso el paciente

Tiene los siguientes objetivos (grado 1-C): conseguir unos valores de PAM  $\geq 65$  mmHg ó  $>80$  mm Hg si es hipertenso el paciente, PVC entre 8-12 mmHg, diuresis  $\geq 0,5$  ml/h/kg y una saturación venosa central (cava superior)  $\geq 70$  % o saturación venosa mixta  $\geq 65$  %.

La resucitación se realizará inicialmente con la **administración de fluidos**, canalizar vía venosa de mayor calibre. Pueden utilizarse tanto cristaloides como coloides, no existiendo diferencia en cuanto a su eficacia (grado 1-B) aunque se sugiere comenzar con los primeros, teniendo en cuenta las diferencias de costes existentes entre ambos tratamientos. Se realizará en forma de cargas en 30 minutos, siendo el volumen a administrar de 1000 cc para los cristaloides y 300-500 para los coloides (grado 1-D). En caso de alcanzar presiones de llenado cardiaco óptimas sin mejora de la perfusión tisular, hay que reducir los fluidos (grado 1-D).

Si a pesar de la administración de fluidos persiste una PAS  $< 90$  mmHg o una PAM  $< 65$  mmHg, con una PVC  $> 8$  mmHg, se deben utilizar **fármacos vasopresores**, tabla XI. No es necesario disponer de PVC a través de vía central para decidir indicar vasopresores, ya que la falta de respuesta inicial adecuada a fluidos con dosis al menos de 20ml/kg conllevará indicar vasopresores, sobre todo en pacientes con coagulopatía al ingreso, ya que puede retrasar la indicación de vía central múltiple. Tras la monitorización de la PVC se puede seguir optimizando el tratamiento con fluidos. Los

fármacos de elección son la dopamina y la noradrenalina (grado 1-C). La dopamina es útil en pacientes con función sistólica comprometida, pero provoca más taquicardia y es más arritmogénica. No se recomienda el uso de la dopamina a dosis nefroprotectoras (grado 1-A). La adrenalina se indicará cuando ha habido escasa respuesta a la noradrenalina o dopamina (grado 2-B). La vasopresina puede ser útil en el shock séptico refractario con vasodilatación. Se desaconseja de forma inicial el uso de adrenalina, fenilfedrina o vasopresina (grado 3-C). Actualmente la terlipresina no tiene evidencia directa de eficacia y seguridad, no está autorizada en ficha técnica.

**Tabla XI. Dosis de fármacos vasopresores e inotropos**

	Dosis inicio	Dosis máxima	Dilución
<b>Dopamina</b>	5-10 µg/kg/min	20 µg/kg/min	1000 mg (5 amp.) en 475 cc SG 5%
<b>Noradrenalina</b>	0,04 µg/kg/min	1 µg/kg/min	50 mg (5 amp.) en 200 ml SG 5%
<b>Adrenalina</b>	0,01 µg/kg/min	1 µg/Kg/min	10 mg (10 amp) en 240 cc SG 5%
<b>Dobutamina</b>	5 µg/kg/min	20 µg/kg/min	1000 mg (4 amp.) en 420 cc SG 5%
<b>Fenilefrina</b>	0,5 µg/kg/min	8 µg/kg/min	50mg en 100 ml en SG 5%

En caso de que inicialmente presente una hipotensión grave, puede iniciarse perfusión de fármacos vasopresores en fases precoces de la expansión de volumen, cuando la PVC es aún inferior a 8 mmHg o si se retrasa la disponibilidad de la PVC por problemas técnicos en la vía central (pacientes con coagulopatía al ingreso). **Tras la monitorización de la PVC se puede seguir optimizando el tratamiento con fluidos.**

Si tras la expansión de volumen y administración de fármacos vasopresores se sospechara un bajo gasto cardiaco, saturación **venosa central de O<sub>2</sub> o venosa mixta inferior a 70 y 65%** respectivamente, se podrá considerar la administración de dobutamina (grado 1-C) asociada a las aminas vasopresoras, (dosis de 5 µg/kg/min, con incremento según respuesta hasta un máximo de 20 µg/kg/min).

Será necesario **mantener un valor de Hb  $\geq$  7 g/dl**, o hematocrito  $>$  al 30% en situaciones de bajo gasto, saturación central venosa de oxígeno  $<$  70%, o saturación venosa mixta  $<$  65%, para garantizar un óptimo transporte de oxígeno (grado 1-B).



Otra medida de soporte es la oxigenación, cuyo objetivo será mantener una saturación  $\geq 93$  %. Se valorará el **uso de apoyo ventilatorio no invasivo o invasivo** si existe saturación  $< 90$  % con una  $\text{FiO}_2$  del 100 %, frecuencia respiratoria  $> 30$  rpm, uso de musculatura accesoria o encefalopatía con bajo nivel de consciencia.

A pesar de la tendencia a la acidosis metabólica por hipoperfusión tisular, solo se administrará bicarbonato si el  $\text{pH} < 7,15$  (grado 1-B).

**Se debe administrar tratamiento antibiótico en la primera hora del reconocimiento del shock séptico (grado 1-B) y la sepsis grave (grado 1-D.)** Ésta debe ser tras la extracción de la muestra para los hemocultivos (grado 1-C). La precocidad obliga al tratamiento empírico (grado 1-B), con las adaptaciones necesarias en función del foco sospechado, flora local y sospecha de germen multirresistente. En pacientes con neutropenia y en sospecha de presencia de *Pseudomonas ssp*, se considerará la combinación de dos antibióticos (grado 2-D).

Recoger muestras para hemocultivos antes del inicio de la antibioterapia (grado 1-C): 2 muestras de sangre percutáneas separadas, preferentemente de 2 accesos vasculares diferentes. Si no hay focalidad, se recogerá una muestra de orina para sedimento y cultivo. (La extracción no supondrá nunca un retraso en el inicio de antibioterapia).

La obtención de muestras microbiológicas en los servicios de Urgencias es importante, ya que al realizarse antes del inicio del tratamiento antibiótico, permitirá identificar al agente infeccioso responsable del cuadro y su resistencia a antimicrobianos, datos precisos para su manejo durante la hospitalización. Se deben obtener siempre hemocultivos (positivos en  $> 50$  % de sepsis) y si es posible, urocultivo (foco más frecuente en personas mayores de 65 años).

**El tercer pilar en el manejo de la sepsis grave es el control del foco.** Se debe localizar lo antes posible (grado 1-C) y debe realizarse tras la resucitación inicial (grado 1-C), si bien en determinados procesos (isquemia intestinal e infecciones necrotizantes de partes blandas) sin su control ésta se ve enormemente dificultada, por lo que se debe valorar de forma especial (grado 1-C). Se utilizará la técnica menos traumática y efectiva tanto para su diagnóstico como para su control (grado 1-C). Si la persona es

portadora de un catéter intravascular potencialmente infectado, debe retirarse (grado 1-C).

### C. Estabilización [26]

Se realizarán medidas secuenciales durante las primeras 6 horas para lograr estabilidad cardiopulmonar. Se debe continuar con la monitorización del grado de perfusión tisular a través de la TAM, frecuencia cardiaca, relleno capilar < 2", gasto urinario > 0,5ml/Kg/min), las cifras iniciales de lactato < 4 mmol/l y la saturación venosa central  $\geq 70\%$  o saturación venosa mixta  $\geq 65\%$  (grado 1-D). Prevenir, detectar y tratar las disfunciones orgánicas, con control del foco infeccioso.

La optimización de la situación hemodinámica se basará inicialmente en la monitorización de la PVC. Una fluidoterapia dirigida hacia la obtención de al menos 8 mm de Hg en la PVC (12 mm Hg si está el paciente en ventilación mecánica) (grado 1-C). El volumen dirigido irá acompañado de la vigilancia de la función respiratoria. Puede existir edema pulmonar secundario a la disfunción del miocardio (por el efecto depresor de la propia sepsis) y a la sobrecarga de volumen. En esta situación el volumen de ingreso de volumen debe disminuir si las presiones de llenado del ventrículo izquierdo están elevadas (grado 1-D). El ajuste de la dosis de vasopresores e inotrópicos se realizará tras una adecuada fluidoterapia.

La confirmación etiológica del foco de infección a través del soporte diagnóstico del laboratorio y de imagen es fundamental para tomar decisiones en relación al drenaje del mismo desde el punto de vista de la cirugía, o desde el punto de vista de la continuidad de la antibioterapia empírica inicia.

Se recomienda proporcionar aporte suplementario de oxígeno para mantener saturaciones por pulsioximetría superiores al 92%. La decisión de proceder a la intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica en pacientes con sepsis grave o shock séptico no debe demorarse en caso de que exista taquipnea > 30/minuto, empleo de la musculatura respiratoria accesoria, desaturación < 90%, encefalopatía o descenso del nivel de conciencia.

## D. Medidas de Soporte [26]

### D.1. Control de la glucemia

Se utilizará insulina IV para controlar la glucemia en pacientes con sepsis grave tras la estabilización en la UCI (grado 1-B). El objetivo será alcanzar cifras inferiores a 150 mg/dl (8,3 mmol/l) usando un protocolo que permita ajustar la insulina (grado 2-C).

Se diluyen 50 unidades de insulina normal en un total de 50 ml de suero fisiológico, purgando el sistema antes con suero salino normal (1ml = 1 UI.)

Se inicia con bolo si la glucemia es superior a 250mg/dl. Aplicar regla del 100 o dividir por 100 la glucemia. Tras bolo si procede iniciar perfusión continua (tabla XII y XII).

La monitorización será horaria si se inicia la perfusión, se modifica dosis/hora, existe inestabilidad hemodinámica, inicio o cese de hemodiálisis e inicio o cese de la nutrición parenteral o enteral, [26].

**Tabla XII. Modificaciones perfusión de insulina con glucemias en ascenso**

Glucemia mg/dl	
< 50 o clínica de hipoglucemia	Bolos de 50ml de SG 50%
< 80	Suspender la perfusión
81-110	Reducir 0,5 UI/h
111-180	Misma pauta
181-240	Incrementar en 0,5 UI/h
241- 300	Incrementar en 1 UI/h
> 300	Incrementar de 1,5 - 2 UI/h

**Tabla XIII Modificaciones perfusión de insulina con glucemias en descenso**

Glucemia mg/dl	
< 50 o clínica de hipoglucemia	Bolos de 50ml de SG 50%
< 80	Suspender la perfusión
81-110	Reducir 1 UI/h
111-180	Misma pauta
181-240	Disminuir en 0,5 UI/h
> 241	Disminuir en 1 UI/h

**D.2.Ventilación mecánica [26]**

Se utilizará ventilación mecánica en pacientes con LPA o SDRA secundario a la sepsis.

- Se recomienda un volumen de corriente de 6 ml/kg (peso ideal) (grado 1-B).
- Se debe mantener la presión meseta  $\leq 30$  cm de H<sub>2</sub>O (grado 1-C). Se considerará la complianza de la pared torácica en la valoración de la presión meseta.
- Se recomienda hipercapnia permisiva si con ello se minimizan la presión meseta, a expensas incluso de bajar el volumen corriente (grado 1-C).
- Se usará presión positiva al final de la espiración (PEEP) de al menos 5 cm de H<sub>2</sub>O, que deberá ajustarse dependiendo de la evolución clínica para evitar el colapso pulmonar al final de la espiración (grado 1-C). Manteniendo una SaO<sub>2</sub>/SpO<sub>2</sub> 88–95%, tabla XIV.

**Tabla XIV Ajuste Parámetros en ventilación Mecánica**

<b>FiO<sub>2</sub>:</b>	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
<b>PEEP:</b>	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20–24

- Las personas ventiladas se mantendrán en posición semiincorporada (grado 1-B), siempre que no esté contraindicado. Se recomienda mantenerlos entre 30° y 45°.

- En pacientes con niveles de  $\text{FiO}_2$  o presiones plateau perjudiciales se valorará posición prona en el SDRA siempre que no suponga un riesgo el cambio postural (grado 2-C)
- Se aplicará ventilación mecánica no invasiva cuando el grado de hipoxemia sea leve o moderada y siempre que se prevea una respuesta clínica favorable a corto plazo, se encuentren hemodinámicamente estables, confortables y sean capaces de proteger su vía aérea (grado 2-B).
- Se debe aplicar un protocolo de desconexión en pacientes con ventilación mecánica invasiva e intentos regulares de ventilación espontánea: presión positiva baja con PEEP en 5 o pieza en T (grado 1-A). Los criterios para su aplicación serán:
  - Colaboración de la persona enferma.
  - Estabilidad hemodinámica.
  - Ausencia de otras condiciones potencialmente graves.
  - Bajo soporte ventilatorio y PEEP (5 cm de  $\text{H}_2\text{O}$ ).
  - $\text{FiO}_2 \leq 0,4$  que permita la oxigenoterapia a través de mascarilla facial o gafas nasales.
- No se utilizarán catéteres de arteria pulmonar de forma rutinaria en la LPA o SDRA (grado 1-A).
- Se recomienda una estrategia conservadora de fluidoterapia en pacientes con LPA si no tienen evidencia de hipoperfusión (grado 1-C) [26].

### D.3. Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular

Se utilizarán protocolos de sedación para pacientes graves en ventilación mecánica (grado 1-B). Bolos intermitentes de sedación o infusión continua para niveles de sedación específicos (escala de sedación), con interrupción diaria o descenso de la misma para valorar el estado de alerta. Se reajustará la dosis en caso necesario (grado 1-B).

Se evitarán fármacos bloqueantes neuromusculares cuando sea posible. Se monitorizará la profundidad del bloqueo con tren de cuatro si se utiliza la infusión continua (grado 1-B).

Aunque el etomidato es usado de forma habitual para la intubación orotraqueal por su efecto ultracorto como hipnótico no barbitúrico, se debe evitar su uso en pacientes con sepsis por la insuficiencia adrenal que provoca al inhibir la síntesis de glucocorticoides [26].

#### **D.4. Proteína C activada recombinada**

Hay indicaciones de uso de la rhAPC en personas con alto riesgo de muerte, con evaluación  $> 25$  según la escala APACHE II o con disfunción de dos o más órganos (grado 2-B), en el postoperatorio -30 días- (grado 2-C). En todos los casos se deben valorar las contraindicaciones.

No se recomienda el uso de la rhAPC en pacientes con bajo riesgo de muerte, con escala APACHE  $< 20$  o con disfunción de un solo órgano (grado 1-A). Igualmente no está recomendado su uso en menores de 18 años (grado 1-B).

En pacientes con un valor en la escala APACHE  $< 25$  pero con más de un órgano disfuncionante los efectos no han sido aclarados. Serán el riesgo de muerte y la propia disfunción orgánica los que apoyarán la decisión.

La dosificación se basará en el peso real de la persona, 24  $\mu\text{g/kg/h}$  durante 96 horas. No es necesario ajustar dosis en función de la edad, sexo, función hepática o renal (no se ha estudiado). Si la perfusión es interrumpida por cualquier causa, debe reiniciarse hasta completar el periodo de 96 horas recomendadas. No es necesario el escalado de la dosis, ni la administración de dosis en bolo cuando se interrumpa la infusión, tabla XV.

En intervenciones con riesgo de sangrado, se debe suspender la administración de rhAPC 2 horas antes de la intervención, y reiniciar 12 horas después de la cirugía si se ha logrado la hemostasia adecuada. En procedimientos menos invasivos y no complicados puede administrarse inmediatamente después.

En las circunstancias señaladas con alto riesgo de sangrado (en pacientes de cirugía, en el contexto de técnicas invasivas o coagulopatías), se tendrá en cuenta el beneficio de

la disminución de la mortalidad frente al incremento del riesgo de sangrado y el coste económico.

Estas indicaciones pueden ser modificadas por la EMEA a la luz de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos actualmente en curso [83-84].

#### XV. Drotrecogina alfa activada

Peso paciente	Dosis: mg infundir en 96 horas *(24 µg/kg/hora)	Nº de viales necesarios 5mg/20mg
60	138,2	0/7
65	149,8	2/7
70	161,3	1/8
75	172,8	3/8
80	184,3	1/9
85	195,8	0/10

\*Estabilidad máxima de la solución para perfundir: 14 horas.

\*Vial 20mg (10 ml) y vial 5mg (2.5 ml): 1 ml = 2 mg. Diluir SF lograr 200 µg /ml

#### Contraindicaciones de su uso:

- Pacientes con sangrado interno activo,
- Pacientes con patología intracraneal, neoplasia o herniación.
- Tratamiento concomitante con heparina a dosis superiores de 15 UI/kg/h
- Diátesis hemorrágica conocida previa excepto la relacionada con la sepsis
- Enfermedad hepática crónica grave
- Plaquetas  $< 30.000/\text{mm}^3$ , incluso si el recuento aumenta tras transfusiones
- Pacientes con riesgo elevado de hemorragias, por ejemplo, haber sido sometido a cirugía mayor en las 12 horas anteriores, cirugía intracraneal o intramedular, o que vaya a ser sometido a cualquier cirugía planificada durante el tratamiento, traumatismo craneoencefálico grave, ictus hemorrágico en los 3 meses previos y sangrado gastrointestinal en las últimas 6 semanas.

**Contraindicaciones relativas:**

En las siguientes situaciones se debe valorar el riesgo de administrar Drotrecogina alfa activada frente a los posibles beneficios:

- Administración reciente (en los últimos 3 días) de tratamiento trombolítico
- Administración de anticoagulantes orales ácido acetilsalicílico u otro antiagregante plaquetario, en los últimos 7 días.
- Ictus isquémico reciente, en los últimos 3 meses.

**D.5. Corticoides**

El uso de esteroides (hidrocortisona con o sin fludrocortisona) debe hacerse en pacientes con hipotensión refractaria al volumen y tratamiento vasopresor (grado 2-C). No deben aplicarse dosis de hidrocortisona superiores a 300 mg/día (grado 1-A). Cuando el paciente no necesita soporte de vasopresores, es necesario valorar retirar los esteroides (grado 2D), [26].

**D.6. Hemoderivados**

Otras medidas son la transfusión de concentrados de hematíes si la Hb < 7 g/dl o < 10 g/dl si existe bajo gasto asociado (grado 1-B) la transfusión de plaquetas si los valores son < 5.000/mm<sup>3</sup> o se encuentran entre 5.000 y 30.000/mm<sup>3</sup> con riesgo de sangrado y por encima de 50.000 si se requiere cirugía o procedimiento invasivo (grado 2-D), [26].

**D.7. Profilaxis tromboembólica**

Profilaxis tromboembólica con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (grado 1A) y de úlceras de estrés mediante inhibidores H2 (grado 1-A) o inhibidores de la bomba de protones (grado 1-B), [26].

**D.8. Terapias de reemplazo renal continuo renal**

Las terapias de reemplazo continuo renal y la hemodiálisis intermitente son equivalentes en el shock séptico con insuficiencias renal (grado 2-B). Las terapias continuas estarían indicadas si el paciente esta inestable termodinámicamente y para facilitar el balance de líquidos (grado 2-D), [26].



### Anexo 3. Documento para informar al paciente

Hospital Universitario Virgen de la Victoria

Información para el paciente y consentimiento informado

#### PROTEÍNA C ACTIVADA Y POLIMORFISMO GENÉTICO EN LA SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO

La Sepsis es el término que se utiliza para describir una infección grave presente en la sangre y que se disemina por todo el cuerpo, se considera sepsis grave cuando el diagnóstico de sepsis está acompañado de alteración de la función de uno o más órganos.

La sepsis causa una coagulopatía y un fracaso hemodinámico micro y macrovascular.

La proteína C activada (APC) es una proteína formada dentro del cuerpo humano que previene la formación de coágulos sanguíneos y ayuda a eliminarlos, es uno de los factores principales en la regulación de la coagulación, una de sus funciones es degradar al factor V de la cascada de la coagulación en tres segmentos. Se han descrito pacientes resistentes a la APC, en la mayoría de los casos debido a la mutación del factor V Leiden, lo que determina que el factor V no pueda ser degradado en sus 3 fragmentos y mantenga, de esta manera, su actividad procoagulante. Por eso es importante conocer en pacientes con sepsis grave sus sistemas de coagulación a nivel de los diferentes factores de coagulación, de esta forma podremos avanzar en indicar correctamente el tratamiento que necesitan estos pacientes.

Le solicitamos su colaboración con el objeto de obtener esta información. De la sangre extraída de la mañana de forma rutinaria se realizará un estudio del ADN y posterior caracterización genética exclusivamente del Factor V Leiden

En ningún caso el material genético será utilizado con otros fines de los que aquí se indican, sin el consentimiento de la persona estudiada. Los resultados obtenidos se le serán remitidos si lo desean para que conste en su historia clínica. Sería interesante estar informados, ya que al tratarse de un estudio genético, su familia puede verse beneficiada en un futuro.

### Anexo 4. Documento para el consentimiento informado

#### PROTEÍNA C ACTIVADA Y POLIMORFISMO GENÉTICO EN LA SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO

Hospital Universitario Virgen de la Victoria

#### Formulario de Consentimiento Informado del Paciente

**POR FAVOR TILDAR LAS CASILLAS**

1. Confirmando que he leído y entendido la página de información, sobre el estudio arriba referido y he tenido la oportunidad de realizar preguntas.	
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin dar ninguna explicación, y sin que mi cuidado médico y derechos legales se vean afectados.	
3. Entiendo que mi historia clínica puede ser observada, en relación a mi participación en el estudio	
4. Acepto participar en el estudio arriba mencionado.	

- ☐ Si deseo estar informado del resultado obtenido en el estudio genético del Factor V Leiden  
☐ No deseo estar informado del resultado obtenido en el estudio genético del Factor V Leiden

Nombre del Paciente

Fecha

Firma

Nombre de la persona que solicita el consentimiento  
(si es diferente del investigador)

Fecha

Firma

Nombre del investigador

Fecha

Firma

ORIGINAL PARA EL INVESTIGADOR

COPIA PARA EL PACIENTE

COPIA PARA LA HISTORIA CLÍNICA

## Anexo 5. Documento para el consentimiento informado para el familiar o representante legal del paciente

### PROTEÍNA C ACTIVADA Y POLIMORFISMO GENÉTICO EN LA SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO

Hospital Universitario Virgen de la Victoria

#### Formulario de Consentimiento Informado para el familiar o representante legal del paciente

**POR FAVOR TILDAR LAS CASILLAS**

1. Confirmando que he leído y entendido la página de información, sobre el estudio arriba referido y he tenido la oportunidad de realizar preguntas.	<input type="checkbox"/>
2. Entiendo que la participación es voluntaria y que es libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin dar ninguna explicación, y sin que su cuidado médico y derechos legales se vean afectados.	<input type="checkbox"/>
3. Entiendo que su historia clínica puede ser observada, en relación a mi participación en el estudio	<input type="checkbox"/>
4. Acepto que participe en el estudio arriba mencionado.	<input type="checkbox"/>

☐ Si deseo estar informado del resultado obtenido en el estudio genético del Factor V Leiden

☐ No deseo estar informado del resultado obtenido en el estudio genético del Factor V Leiden

Nombre del paciente:

\_\_\_\_\_  
Nombre del familiar o representante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Nombre de la persona que solicita el consentimiento  
(si es diferente del investigador)

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma

ORIGINAL PARA EL INVESTIGADOR

COPIA PARA EL PACIENTE

COPIA PARA LA HISTORIA CLÍNICA

## **IV. RESULTADOS**

## IV.1 Perfil de la muestra de pacientes.

### IV.1.1 Datos demográficos

El grupo de estudio lo integran 150 pacientes ingresados en UCI, 24 de ellos (16%) cumplían criterios de SG, mientras que los otros 126 pacientes (84%) pertenecían al grupo de SS (tabla XVI).

**Tabla XVI. Presentación clínica de los pacientes**

Presentación Clínica	N	%
Sepsis grave	24	16,0
<b>Shock séptico</b>	<b>126</b>	<b>84,0</b>
Total	150	100,0

La edad media de la población estudiada fue de  $58,93 \pm 16$  años con un rango entre 18 y 85. Predominó el sexo masculino en el global de pacientes sépticos, con 90 varones (60%) y 60 mujeres (40%) (tabla XVII).

**Tabla XVII. Distribución por género**

Género	N	%
<b>Masculino</b>	<b>90</b>	<b>60,0</b>
Femenino	60	40,0
Total	150	100,0

### IV.1.2 Características clínicas de los pacientes

El motivo de ingreso en 106 pacientes fue médica (70,67%), seguida de patología quirúrgica urgente en 18,67%, debido a cirugía programada en un 8% y en último lugar, los pacientes traumatizados ocupaban un 2,67% (tabla XVIII).

**Tabla XVIII. Patología del motivo ingreso hospitalario**

Patología Ingreso	N	%	% acumulado
<b>Médico</b>	<b>106</b>	<b>70,7</b>	<b>70,7</b>
Quirúrgico urgente	28	18,7	89,3
Quirúrgico programado	12	8,0	97,3
Traumatizado	4	2,7	100,0
Total	150	100,0	

El proceso de SG y/o SS se inició en Urgencias en el 46% de los casos (n=69), seguido en UCI con un 36% (n=54); las plantas de hospitalización reflejaron el menor porcentaje con 12,7% de los casos (n=19). Como se observa en la tabla XIX en estas tres áreas se diagnosticaron el 94,7% de la serie estudiada; el resto se inicio la SG ó SS en quirófano y a nivel extrahospitalario.

**Tabla XIX. Lugar inicio Sepsis Grave y/o Shock Séptico**

Lugar Inicio SG y/o SS	N	%	% acumulado
<b>Urgencias</b>	<b>69</b>	<b>46,0</b>	<b>46,0</b>
UCI	54	36,0	82,0
Planta	19	12,7	94,7
Quirófano	4	2,7	97,3
Extrahospitalario	4	2,7	100,0

El análisis de los antecedentes o comorbilidades del grupo estudiado mostró que un 40,7% tenían hipertensión (HTA), el 19,3% estaba diagnosticado de Diabetes Mellitus (DM), un 16% de los casos padecían enfermedad oncológica de base, el 15% tenía cardiopatía previa, el 12,7% estaba diagnosticado de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), presentaban inmunodepresión un 10%, un 4% tenían enfermedad hepática crónica y por último, el 3,3% padecía de Insuficiencia Renal Crónica (IRC). La tabla XX representa la distribución por comorbilidades.

**Tabla XX. Antecedentes clínicos pacientes**

Comorbilidades	N	%
<b>HTA</b>	<b>61</b>	<b>40,7</b>
<b>DM</b>	<b>29</b>	<b>19,3</b>
<b>Enfermedad oncológica</b>	<b>24</b>	<b>16,0</b>
<b>Cardiopatía</b>	<b>23</b>	<b>15,3</b>
<b>EPOC</b>	<b>19</b>	<b>12,7</b>
<b>Inmunosupresión</b>	<b>15</b>	<b>10,0</b>
Dislipemias	7	4,7
Enfermedad hepática	6	4,0
IRC	5	3,3
Otros	43	28,6

Del total del grupo de pacientes estudiados solo 22 casos no tenían antecedentes clínicos conocidos; 54 pacientes tenían al menos un antecedente, 47 casos tenían dos antecedentes previos, en 19 casos confluyeron tres antecedentes, 7 casos tuvieron cuatro comorbilidades asociadas y en un solo caso cinco antecedentes previos (tabla XXI).

**Tabla XXI. Número de antecedentes clínicos**

Antecedentes Clínicos	N	%
Sin antecedentes previos	22	14,7
<b>1 antecedente previo</b>	<b>54</b>	<b>36,0</b>
2 antecedentes previos	47	31,3
3 antecedentes previos	19	12,7
4 antecedentes previos	7	4,6
5 antecedentes previos	1	0,7

#### IV.1.3 Origen de la infección, etiología y rentabilidad microbiológica

El análisis del foco como origen de la infección mostró en 57 casos (38%) causa respiratoria, en 45 casos (30%) abdominal, en 27 casos (18%) urinaria, en 8 casos (5,3%) neurológica, en 5 casos (3,3%) el foco fue de los tejidos blandos y por sepsis por catéter (3,3%) y por último, en 3 casos (2%) no se pudo determinar el origen de la infección. La tabla XXII representa la distribución del origen de la infección y la gravedad de la presentación clínica, la causa respiratoria y abdominal presentan mayor grado de agresión, si bien la urinaria el mayor porcentaje seguida de la respiratoria en forma de sepsis grave.

De los 139 hemocultivos realizados, 55 casos (39,6%) fueron extraídos previos a la administración de antimicrobianos y/o antifúngicos mientras el resto, 84 casos (60,4%), lo hicieron posterior al inicio del tratamiento. Este grupo, como se observa en las tablas XXIII y XXIV, fueron los que resultaron con el que mayor porcentaje de resultados negativos, un 53,6%.

**Tabla XXII. Origen de la infección y presentación clínica**

	SG (n=24)		SS (n=126)		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>Respiratorio</b>	10	<b>41,7</b>	47	<b>37,2</b>	57	38,0
Abdominal	4	16,7	41	<b>32,5</b>	45	30,0
<b>Urinario</b>	6	<b>25,0</b>	21	16,7	27	18,0
Neurológico	2	8,3	6	4,8	8	5,3
Tejidos blandos	1	4,2	4	3,2	5	3,3
Catéter	0	0	5	4,0	5	3,3
No filiada	1	4,2	2	1,6	3	2,0
<b>TOTAL</b>	24	100	126	100	150	100

\*Chi Cuadrado=4,177, p=ns



Tabla XXIII. Hemocultivos y resultados microbiológicos

		HEMOCULTIVO		TOTAL
		Previo Antibióticos	Posterior Antibióticos	
<b>Gram +</b>	<b>N</b>	<b>16</b>	<b>15</b>	<b>31</b>
	% de grupo	29,1%	17,8%	22,3%
	% total	11,5%	10,7%	22,3%
<b>Gram -</b>	<b>N</b>	<b>17</b>	<b>22</b>	<b>39</b>
	% de grupo	30,9%	26,2%	28,1%
	% total	12,2%	15,8%	28,1%
<b>Hongos</b>	<b>N</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
	% de grupo	3,6%	2,4%	2,9%
	% total	1,4%	1,4%	2,9%
<b>Negativo*</b>	<b>N</b>	<b>20</b>	<b>45</b>	<b>65</b>
	% de grupo	36,4%	<b>53,6%</b>	46,8%
	% total	14,4%	<b>32,8%</b>	46,8%
<b>TOTAL</b>	<b>N</b>	<b>55</b>	<b>84</b>	<b>139</b>
	% total	39,6%	60,4%	100%

\*ChiCuadrado=12,85,  $p=0,025$

Tabla XXIV. Rentabilidad de hemocultivos y tratamiento antibiótico

		HEMOCULTIVO		TOTAL
		Previo Antibióticos	Posterior Antibióticos	
<b>Positivo</b>	<b>N</b>	<b>35</b>	<b>39</b>	<b>74</b>
	% total	63,6%	46,4%	53,2%
<b>Negativo*</b>	<b>N</b>	<b>20</b>	<b>45</b>	<b>65</b>
	% total	36,4%	<b>53,6%</b>	46,8%
<b>TOTAL</b>	<b>N</b>	<b>55</b>	<b>84</b>	<b>139</b>
	% total	39,6%	60,4%	100%

\*Chi Cuadrado = 4,3,  $p=0,03$

Por lo que respecta, a los resultados de los hemocultivos (tabla XXV) resultaron positivos en 74 pacientes (49,3%); fueron monomicrobianos en 69 casos (93,3%) y polimicrobianos en 5 pacientes (6,7%). Se detectó bacteriemia por microorganismos

Gram negativos (MOGN) en 39 casos (26%) del total de pacientes sépticos, por microorganismos Gram Positivos (MOGP) en 31 casos (20,7%) y en 4 casos (2,6%) se aisló un agente fúngico (tabla XXV). El MOGN aislado con más frecuencia fue *Escherichia Coli* (20 casos), si bien el *Streptococcus pneumoniae* (12 casos) en el grupo de los MOGP y 4 casos de fungemia fueron debidos a *Candida Albicans*.

**Tabla XXV. Resultados microbiológicos en hemocultivos y foco de infección**

	Hemocultivo		Foco de Infección	
	N	%	N	%
MOGP	31	20,7	25	16,7
MOGN	39	26,0	39	26
Hongos	4	2,6	23	15,4
MOGP / MOGN	0	0	10	6,7
<b>No detectado</b>	<b>65</b>	<b>43,3</b>	<b>34</b>	<b>22,7</b>
No realizado	11	7,3	19	12,7

Respecto al cultivo microbiológico del foco de la infección resultó positivo en 97 casos (64,6%). Fueron **monomicrobianos en 70 casos (72,2%)** y polimicrobianos en 27 pacientes (27,8%). Se detectaron MOGN en 39 casos (26%), MOGP en 25 casos (16,7%), en 23 casos (15,4%) se aisló un agente fúngico y 10 casos (6,7%) se aislaron MOGP y MOGN (tabla XXV).

#### **IV.1.4 Biomarcadores**

Se han estudiado parámetros biológicos relacionados con el pronóstico de los pacientes con SG y SS; se han clasificado de acuerdo al papel fisiopatológico que tienen en la sepsis.

En la tabla XXVI muestra un análisis descriptivo de los parámetros de coagulación, en el que se incluyen la media, la dispersión de nuestra serie con la desviación estándar y los cuartiles como valores de la distribución.

Tabla XXVI. Biomarcadores de coagulación

Variables (valores de referencia)	N	Media± DE	P25	P50	P75
<b>APC</b> (>75%)	127	<b>67,17±28,05</b>	47,0	<b>63,3</b>	80,0
<b>Resistencia APC</b> (>1,80)	147	3,17±1,21	2,4	3,1	4,0
<b>AT III</b> (>75%)	148	<b>65,89±21,66</b>	49,42	<b>62,2</b>	78,9
<b>Proteína S</b> (>60%)	142	<b>58,75±23,40</b>	41,32	<b>55,45</b>	72,9
<b>PT- INR</b> (0,9- 1.26)	150	1,26±0,35	1,10	1,20	1,40
<b>TTPA</b> (<35 seg.)	150	35,52±13,39	27,12	32,85	40,5
<b>Plaquetas</b> (140-348 x 10 <sup>3</sup> /μL)	150	<b>185,71±141,31</b>	96,0	<b>151,0</b>	233,5

Tabla XXVII. Frecuencia de valores patológicos en la coagulación

Variables (valores de referencia)	Pacientes valor patológico		Pacientes valor normal	
	N	%	N	%
<b>APC</b> (>75%)	89	70,1	38	29,9
<b>Resistencia APC</b> (>1,80)	19	12,9	128	87,1
<b>AT III</b> (>75%)	100	67,6	48	32,4
<b>Proteína S</b> (>60%)	79	52,7	63	47,3
<b>PT- INR</b> (0,9- 1.24)	78	52	72	48
<b>TTPA</b> (<35 seg.)	58	38,7	92	61,3
<b>Plaquetas</b> (150-348 x 10 <sup>3</sup> /μL)	77	51,3	73	48,7

Como se aprecia en la tabla XXVII, en la sepsis la coagulación está muy alterada, se observan un porcentaje elevado de pacientes con valores patológicos APC (70,1% vs. 29,9%); ATIII (67,6% vs. 32,4%), menos pacientes se observan valores patológicos de proteína S (52,7% vs. 47,3%), INR 52% vs. 48 y número de plaquetas (51,3% vs. 48,7%) y el TTPA no está alargado en la mayoría de los pacientes (38,7% vs. 61,3%).

Los parámetros estudiados en la respuesta celular (tabla XXVIII) fueron los leucocitos y los eosinófilos, La mayoría (77%) tuvieron valores de leucocitos muy elevados aunque un 6,7% (n=10) de los pacientes tuvieron leucopenia (tabla XXIX)

**Tabla XXIX. Frecuencia y porcentaje de la serie blanca**

<b>Variables</b> (valores de referencia)	<b>N</b>	<b>Media± DE</b>	<b>P25</b>	<b>P50</b>	<b>P75</b>
<b>Leucocitos</b> (4-10,5 x 10 <sup>3</sup> /μL)	150	<b>16,48±12,62</b>	9,1	<b>13,8</b>	20,82
<b>Eosinófilos totales</b> (0,04-0,3 x 10 <sup>3</sup> /μL)	150	0,22±0,26	0,09	0,14	0,26

**Tabla XXVIII. Parámetros de respuesta celular**

<b>Variables</b> (valores de referencia)	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Leucopenia</b> (<4-x 10 <sup>3</sup> /μL)	10	6,7
<b>Leucocitos normales</b> (4-10,5 x 10 <sup>3</sup> /μL)	35	23,3
<b>Leucocitosis</b> (>10,5 x 10 <sup>3</sup> /μL)	105	77,0

Entre los biomarcadores inflamatorios estudiados se muestra en la tabla XXX valores elevados exceptuando a C3 y a C4 que tienen valores ligeramente disminuidos pero dentro del rango de normalidad. También se observa que la distribución especialmente de la PCR y la PCT no es simétrica, ambas tienen una gran desviación estándar.

Tabla XXX. Biomarcadores inflamatorios

<b>Variables</b> (valores de referencia)	<b>N</b>	<b>Media± DE</b>	<b>P25</b>	<b>P50</b>	<b>P75</b>
<b>PCR</b> (<5 mg/l)	148	<b>219,67±117,5</b>	144,42	<b>189,74</b>	294,83
<b>PCT</b> (<0,05 ng/ml)	140	<b>30,61±46,83</b>	1,74	<b>12,07</b>	34,43
<b>Haptoglobina</b> (30-200 mg/dl)	142	<b>252,38±124,2</b>	167	<b>248</b>	339,25
<b>Antitripsina</b> (90-200 mg/dl)	141	<b>290,6±85,95</b>	225	<b>279</b>	343
<b>C3</b> (90-180 mg/dl)	142	<b>100,23±33,13</b>	79,55	<b>97,45</b>	114
<b>C4</b> (10-40 mg/dl)	142	<b>23,81±10,12</b>	16,92	<b>22,2</b>	30,72

En la tabla XXXI se representa un porcentaje elevado de pacientes con valores patológicos en la haptoglobina (92% vs. 8%) y la antitripsina (85,82% vs. 14,18%), en cambio la mayoría de los pacientes muestran valores dentro del rango de referencia en C3 (43,66 vs. 56,34%) y C4 (8,45% vs. 91,55%).

Tabla XXXI. Frecuencia de valores patológicos en la biomarcadores inflamatorios

<b>Variables</b> (valores de referencia)	<b>Pac. valor patológico</b>		<b>Pac. valor normal</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Haptoglobina</b> (30-200 mg/dl)	138	92,0	12	8,0
<b>Antitripsina</b> (90-200 mg/dl)	121	85,82	20	14,18
<b>C3</b> (90-180 mg/dl)	62	43,66	80	56,34
<b>C4</b> (10-40 mg/dl)	12	8,45	130	91,55

Los niveles plasmáticos de PCT se utilizan como marcador de gravedad, en nuestra serie 6 pacientes tuvieron valores de PCT inferiores a 0,5 ng/ml, considerado como punto de corte para descartar la sepsis [117]. Un 25,71% se les determinó PCT inferiores a 2 ng/ml, valor asociado a alto riesgo de progresión hacia una

infección grave (SG). El 55% tuvieron valores superiores a 10 ng/dl que se identifica a sepsis con disfunción orgánica (tabla XXXII).

**Tabla XXXII. Rangos de PCT como marcadores de gravedad**

	N	%	% acumulado
<b>PCT &lt;0,5 ng/ml</b>	6	4,3	4,3
<b>0,5 ≥ PCT &lt; 2,00 ng/ml</b>	30	21,42	25,71
<b>2 ≥ PCT &lt;10 ng/ml</b>	27	19,29	45,0
<b>PCT ≥10 ng/ml</b>	77	<b>55,0</b>	100

La mayoría de los pacientes estudiados muestran valores patológicamente disminuidos en los parámetros nutricionales estudiados (tablas XXXIII y tabla XXXIV); tienen linfopenia el 71,81% vs. 28,91% con linfocitos normales, presenta hipocolesterolemia 71,14% vs. 28,86% con valor normal, en el caso de las proteínas totales 92% vs. 8% con valores normales, tienen valores bajos de prealbumina el 95,71% vs. 4,29% con valores dentro del rango normal y el 89,58% presenta niveles plasmáticos de transferrina inferiores al rango de normalidad.

**Tabla XXXIII. Marcadores bioquímicos nutricionales**

<b>Variables</b> (valores de referencia)	N	Media± DE	P25	P50	P75
<b>Linfocitos totales</b> (1,14-3,2 x 10 <sup>3</sup> /μL)	150	<b>0,95±0,58</b>	0,57	<b>0,83</b>	1,24
<b>Colesterol</b> (136-200 mg/dl)	149	<b>118,01±49,35</b>	83,0	<b>111</b>	142,5
<b>Proteínas totales</b> (6,4-8,2 gr/dL)	150	<b>5,09±0,93</b>	4,5	<b>5,00</b>	5,70
<b>Prealbumina</b> (20-40 mg/dl)	141	<b>8,87±5,53</b>	4,97	<b>7,99</b>	11,47
<b>Transferrina</b> (202-364 mg/dl)	144	<b>138,41±50,29</b>	103	<b>135</b>	165

Tabla XXXIV. Frecuencia de valores patológicos en los marcadores nutricionales

Variables (valores de referencia)	Pacientes valor patológico		Pacientes valor normal	
	N	%	N	%
<b>Linfocitos totales</b> (1,14-3,2 x 10 <sup>3</sup> /μL)	107	<b>71,81</b>	42	28,91
<b>Colesterol</b> (136-200 mg/dl)	106	<b>71,14</b>	43	28,86
<b>Proteínas totales</b> (6,4-8,2 gr/dL)	138	<b>92</b>	12	8
<b>Prealbúmina</b> (20-40 mg/dl))	134	<b>95,71</b>	6	4,29
<b>Transferrina</b> (202-364 mg/dl)	129	<b>89,58</b>	15	10,42

Como se aprecia en las tablas XXXV y XXXVI, el 71,3% de pacientes sépticos presentaba anemia, también tuvieron lactatos elevados en un alto porcentaje (70,95% vs. 29,05%).

En el resto de los parámetros estudiados los pacientes tuvieron con mayor frecuencia valores dentro del rango de referencia.

Tabla XXXV. Otros biomarcadores

Variables (valores de referencia)	N	Media± DE	P25	P50	P75
<b>Hb</b> (11,6-15 gr/dl)	150	<b>10,57±1,90</b>	9,00	<b>10,40</b>	11,72
<b>Bilirrubina total</b> (0,2-1,1 mg/dl))	138	<b>1,37±2,39</b>	0,48	0,71	1,22
<b>Glucosa</b> (70-110 mg/dl))	150	<b>146,24±41,93</b>	118,75	<b>139</b>	161,25
<b>TSH</b> (0,2-4,2 μUI/ml)	142	1,29±1,68	0,30	0,73	1,54
<b>Lactato</b> (<2 mmol/l)	148	<b>3,29±2,38</b>	1,87	2,69	4,06
<b>Cortisol</b> (5-25 μg/dl)	59	<b>23,71±9,58</b>	17,5	23,3	28,11

**Tabla XXXVI. Frecuencia de valores patológicos en otros marcadores**

<b>Variables</b> (valores de referencia)	<b>Pac. valor patológico</b>		<b>Pac. valor normal</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Hb</b> (11,6-15 gr/dl)	107	<b>71,3</b>	43	28,7
<b>Bilirrubina total</b> (0,2-1,1 mg/dl))	38	<b>27,53</b>	100	72,47
<b>TSH</b> (0,2-4,2 $\mu$ UI/ml)	34	<b>23,94</b>	108	76,06
<b>Lactato</b> (<2 mmol/l)	105	<b>70,95</b>	43	29,05
<b>Cortisol</b> (5-25 $\mu$ g/dl)	26	<b>44,07</b>	33	55,93

#### IV.1.5 Escalas de gravedad y número de órganos con disfunción

La puntuación media de la escala APACHE II en la población de los pacientes estudiados en el momento de inicio de sepsis grave o shock séptico fue de  $25,48 \pm 6,72$ , con un rango comprendido entre 7 y 44. La puntuación media obtenida en la escala SOFA fue de  $9,7 \pm 3,19$  con un rango entre 3 y 21. El número medio de órganos con disfunción estuvo en  $3,87 \pm 1,21$  siendo el número mínimo de dos y el máximo de siete.

En el grupo de los 24 pacientes con sepsis grave la escala APACHE II, en el momento de la inclusión en el estudio fue de  $23,29 \pm 7,11$  con un rango entre 7 y 41; la puntuación SOFA media fue  $7,71 \pm 3,72$  con valores entre 4 a 19 y la media de órganos con disfunción fue  $3,38 \pm 1,31$  con un rango comprendidos entre 2 y 7.

En el grupo de los 126 pacientes con shock séptico la media de la escala APACHE II fue de  $25,9 \pm 6,59$  con un rango entre 12 y 44, la puntuación media de la escala SOFA estuvo en  $10,08 \pm 2,94$  con un valor mínimo de 3 y un máximo de 21; la media de de órganos con disfunción resultó ser  $3,97 \pm 1,17$  siendo el rango entre 2 y 7.

El análisis bivalente entre el grupo de SG y SS y las diferentes escalas de gravedad clínica queda reflejado en la tabla XXXVII; se aprecia diferencias significativas en la valoración del número y grado de órganos con disfunción. Los pacientes más graves o con SS presentan mayor puntuación en la escala de APACHE



II, 25,81 vs. 23,29 ( $t=1,71$ ,  $p=0,089$ ), en la escala SOFA 10,06 vs. 7,71 ( $t=3,4$ ,  $p=0,001$ ) y en el número de órganos con disfunción 3,94 vs. 3,38 ( $t=2,12$ ,  $p=0,036$ ).

**Tabla XXXVII. Escalas de gravedad, número de órganos con disfunción y presentación clínica**

	SG (n=24)	SS (n=126)		TOTAL (n=150)
	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	$p^*$	$\bar{X} \pm DE$
<b>APACHE II*</b>	23,29 $\pm$ 7,11	<b>25,81<math>\pm</math> 6,54</b>	0,089	25,48 $\pm$ 6,72
<b>SOFA**</b>	7,71 $\pm$ 3,72	<b>10,06<math>\pm</math>2,95</b>	0,001	9,7 $\pm$ 3,19
<b>Órganos con disfunción***</b>	3,38 $\pm$ 1,31	<b>3,94<math>\pm</math>1,16</b>	0,036	3,87 $\pm$ 1,21

\*  $T$ -test,  $t=1,75$ . \*\*  $T$ -test,  $t=3,45$ ; \*\*\* $T$ -test,  $t=2,22$ .

La tabla XXXVIII muestra como el grupo de pacientes con shock séptico tiene el mayor porcentaje de pacientes con APACHE II superior a 25, SOFA igual o superior a 10 y con un porcentaje del 92,1% con más de 2 órganos con disfunción.

**Tabla XXXVIII. Puntos de corte en escalas de gravedad, órganos con disfunción y presentación clínica**

		Sepsis Grave		Shock Séptico		TOTAL	
		N	%	N	%	N	%
<b>APACHE II*</b>	0-24	16	66,7	50	39,7	66	44,0
	$\geq 25$	8	33,3	<b>76</b>	<b>60,3</b>	84	56,0
<b>SOFA**</b>	0-9	17	70,8	57	42,1	74	49,3
	$\geq 10$	7	29,2	<b>69</b>	<b>57,9</b>	76	50,7
<b>Nº DO***</b>	0-2	7	29,2	10	7,9	17	11,3
	$\geq 3$	17	70,8	<b>116</b>	<b>92,1</b>	133	88,7

\* $\chi^2$  = 5,9,  $p=0,01$ ; \*\* $\chi^2$  = 5,2,  $p=0,01$ ; \*\*\* $\chi^2$  = 9,011,  $p=0,007$

La relación de las escalas de gravedad con la patología motivo de ingreso mostró que no existen diferencia entre los distintos grupos (Tabla XXXIX), los pacientes de causa quirúrgica presentaron la mayor media en escala APACHE II, en cambio la mayor media en la escala SOFA la presentaron los pacientes traumatizados y la media de número de órganos con disfunción fue mayor en el motivo de ingreso médico.

**Tabla XXXIX. Escalas de gravedad, órganos con disfunción y patología del motivo ingreso hospitalario**

	Médico n=107 $\bar{X} \pm DE$	Quirúrgico n=40 $\bar{X} \pm DE$	Traumatizado n=3 $\bar{X} \pm DE$
<b>APACHE II*</b>	25,24±6,86	<b>26,10± 6,18</b>	22,00±7,00
<b>SOFA*</b>	9,94±3,46	8,98±2,30	<b>10,00±2,64</b>
<b>Órganos con disfunción*</b>	<b>3,92±1,21</b>	3,68±1,23	3,67±0,58

\*Test Anova, p=ns

#### IV.1.6 Estancia en UCI y hospitalaria. Mortalidad de la serie a los 28 días

La estancia media en UCI de toda nuestra serie fue de 10±11 días, con un rango entre 1 y 80 días, la estancia media hospitalaria fue 31±27 días con un rango entre 1 y 123 días (tabla XL).

**Tabla XL. Estancia en días en UCI y Hospital**

	Media	Rango	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
<b>Estancia en días UCI</b>	<b>10±11</b>	1-80	<b>6,00</b>	4,00	13,00
<b>Estancia en días hospital</b>	<b>31±27</b>	1-123	<b>20,00</b>	13,00	36,00

La mortalidad a los 28 días de los pacientes incluidos en el estudio fue del 22,7%. En la tabla XLI se observa como el grupo de los pacientes con shock sépticos agrupó a mayor porcentajes de fallecidos.

Tabla XLI. Presentación clínica y mortalidad a los 28 días

Resultado Clínico	SG (n=24) N (%)	SS (n=126) N (%)	Total (n=150) N (%)
Vivo	22 (91,7%)	94 (74,6%)	116 (77,3%)
Éxito*	2 (8,3%)	32 (25,4%)	<b>34 (22,7%)</b>
Total	24 (100%)	126 (100%)	150 (100%)

\*Chi Cuadrado=3,4;  $p=0,05$

En la tabla XLII se detalla la media en días de los pacientes en UCI y estancia hospitalaria respecto a la mortalidad a los 28 días.

Tabla XLII. Estancia en días y supervivencia

		N	Media±DE	95% IC
Estancia ó días de uci	Vivo	116	10,6±12,0	9,78-12,82
	Éxito	34	<b>9,8±6,8</b>	<b>7,47-12,13</b>
	Total	150	10,45±11,06	8,65-12,25
Estancia ó días hospital	Vivo	116	35,5±29,7	29,9-41,01
	Éxito	34	<b>15,0±8,4</b>	<b>12,12-17,88</b>
	Total	150	30,9±27,72	26,37-35,43

## IV.2 RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA

### IV.2.1 Perfil y resultados clínicos de pacientes con resistencia a la APC

De las 150 muestras procesadas en tres de ellas no se pudo determinar la resistencia a la APC por problemas técnicos en el procesamiento de las mismas. En las 147 muestras restantes la prevalencia de la resistencia a la APC en nuestro grupo de estudio fue de 19 pacientes que representaban el 12,7% (tabla XLIII).

Tabla XLIII. Incidencia de resistencia a la APC

Pacientes	N	%
Sin resistencia APC	128	85,3
Con resistencia APC	19	12,7
<b>Total</b>	147	100,0

La edad media de los pacientes sépticos con resistencia a APC fue de  $61,3 \pm 16,5$  años con rango comprendido entre 19 y 83 años, similar a los que no tuvieron resistencia a APC y, por tanto sin diferencia significativa (tabla XLIV.).

La distribución por género entre el grupo de pacientes con resistencia a la APC y el grupo sin resistencia no mostró diferencias significativas, tabla XLV.

Tabla XLIV. Edad y resistencia a la APC

Pacientes	N	Media	DE	Rango
Sin resistencia APC	128	58,7	16,3	14-85
Con resistencia APC	19	61,3	16,5	19-83
<b>Total</b>	147	59,0	16,3	14-85

*T-test,  $t=1,75$ ;  $p=ns$*

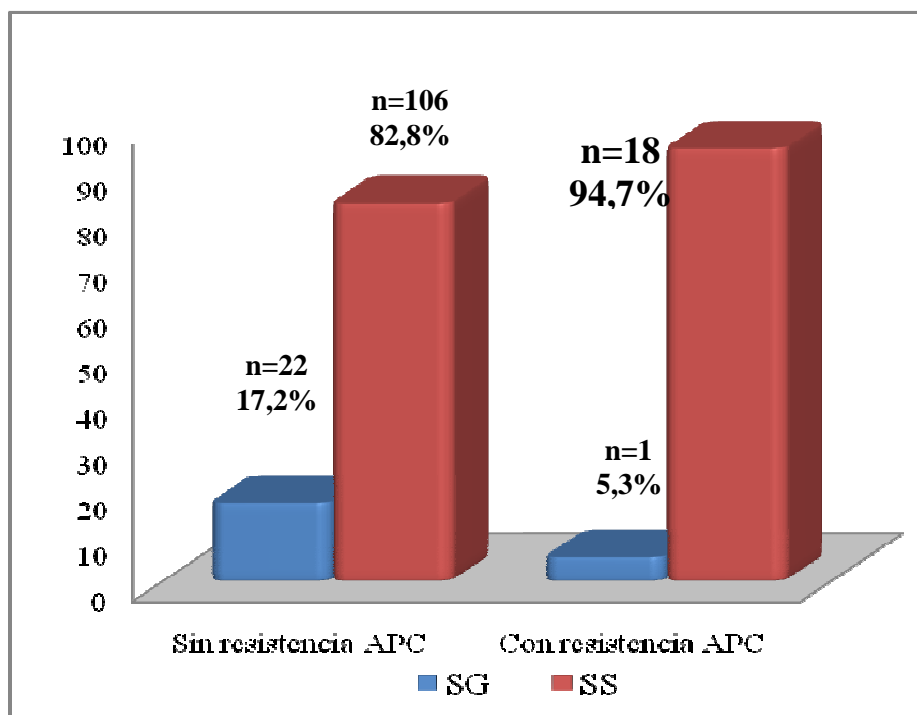
Tabla XLV. Género y resistencia a APC

Género	Con resistencia APC n=19, N (%)	Sin resistencia APC n=128, N (%)	Total
Masculino	11 (57,9%)	78 (60,9%)	89 (60,5%)
Femenino	8 (42,1%)	50 (39,1%)	58 (39,5%)
<b>Total</b>	19 (12,9%)	128 (87,1%)	147(100%)

*Chi Cuadrado=0,064;  $p=ns$*

En la figura 5 se observa que la mayoría de los pacientes con resistencia cumplían criterios de presentación clínica en forma de shock séptico (94,7%).

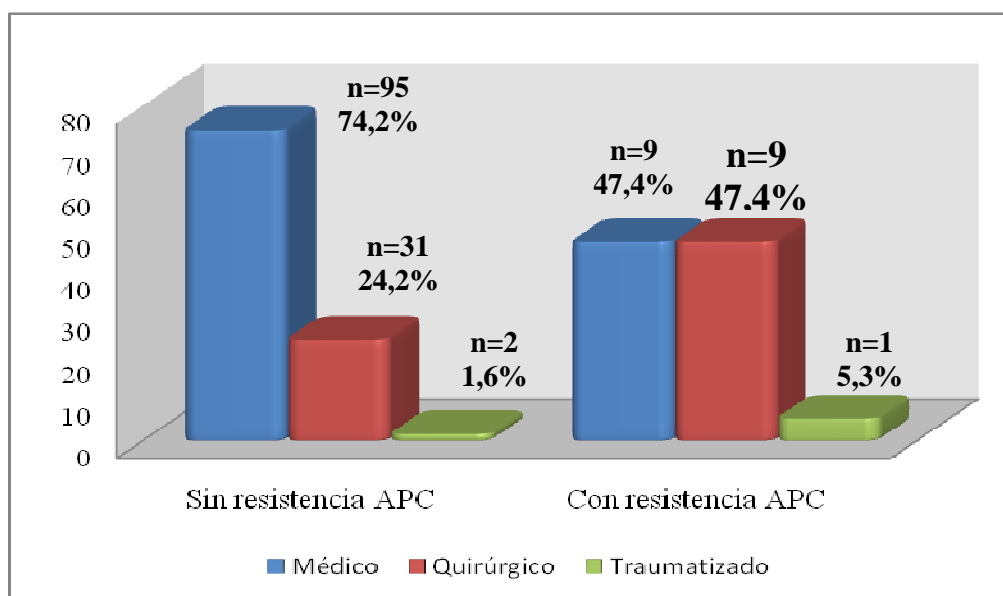
**Fig. 5. Presentación Clínica y Resistencia a APC**



*Chi Cuadrado=1,78; p=ns*

Como se detalla en la figura 6, los pacientes sépticos médicos sin resistencia a la APC representaban el 74,6% del total (n=95), mientras que solo el 47,7% (n=9) del grupo con resistencia. Los pacientes quirúrgicos (programados y urgentes) sin resistencia a la APC reflejaban el 24,3% (n=31) mientras el 47,4% (n=9) del grupo presentaban resistencia a la APC. El grupo en general quirúrgico presenta mayor porcentaje de resistencia a APC con diferencias significativas, (Chi Cuadrado=6,054; p=0,048).

Figura 6. Patología de ingreso y Resistencia APC



El análisis de los antecedentes o comorbilidades en ambos grupos de estudio, con o sin resistencia a la APC, se distribuyen de forma semejante. Sin embargo, en el grupo con resistencia a la APC (n=19) los pacientes diagnosticados de insuficiencia renal crónica (IRC) estaban presentes con más porcentaje (10,5% vs. 2,3%) que en el grupo de la no resistencia a la APC, mientras que la hepatopatía crónica estaba ausente (0% vs. 4,7%), tabla XLVI.

Tabla XLVI. Comorbilidades y resistencia a APC

Antecedentes	Con resistencia APC n=19, N (%)	Sin resistencia APC n=128, N (%)	p*
<b>HTA</b>	9 (47,4%)	52 (40,6%)	ns
<b>DM</b>	5 (26,3%)	24 (18,8%)	ns
<b>EPOC</b>	4 (21,1%)	15 (11,7%)	ns
<b>Cardiopatía</b>	4 (21,1%)	18 (14,1%)	ns
<b>IRC</b>	<b>2 (10,5%)</b>	<b>3 (2,3%)</b>	ns
<b>Oncológico</b>	2 (10,5%)	22 (17,2%)	ns
<b>Inmunodeprimido</b>	1 (5,3%)	14 (10,9%)	ns
<b>Dislipemias</b>	1 (5,3%)	6 (4,7%)	ns
<b>Hepatopatía</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>6 (4,7%)</b>	ns

\*Chi Cuadrado

La tabla XLVII muestra el análisis del origen de la infección y los grupos estudiados, en relación a la resistencia ó no de la APC, destacando diferencia significativa en el origen urológico con menor presencia en el grupo de resistencia (5,3% vs. 20,3%) y mayor porcentaje si la sepsis estaba relacionada con infección por catéter (15,8% vs. 1,6%).

**Tabla XLVII. Origen de la infección y resistencia APC**

Origen de la Infección	Con resistencia APC n=19, N (%)	Sin resistencia APC n=128, N (%)
<b>Respiratorio</b>	8 (42,1%)	48 (37,5%)
<b>Abdominal</b>	6 (31,6%)	38 (29,7%)
<b>Neurológico</b>	1 (5,3%)	6 (4,7%)
<b>Urinario*</b>	<b>1 (5,3%)</b>	<b>26 (20,3%)</b>
Tejidos blandos	0 (0%)	5 (3,9%)
<b>Catéter*</b>	<b>3 (15,8%)</b>	<b>2 (1,6%)</b>
<b>Otros</b>	0 (0%)	3 (2,3%)

\*Chi Cuadrado=13,196; p=0,040

La tabla XLVIII muestra el resultado de los hemocultivos realizados y la resistencia a la APC. Resultó ser positivo en 9 pacientes (47,4%) en el grupo de los que tenían resistencia a la APC; bacteriemia por MOGN en 7 casos (77,8%) y 2 casos (22,2%) por bacteriemia por MOGP. Del grupo sin resistencia a la APC fueron positivos en 63 casos (49,4%); un 46% (n=29) la etiología fue por MOGP, un 47,6% (n=30) por MOGN y en un 6,3% (n=4) por causa fúngica.

**Tabla XLVIII. Hemocultivos y resistencia a APC**

	Sin resistencia APC N (%)	Con resistencia APC N (%)	Total N (%)
<b>MOGP</b>	29 (46%)	<b>2 (22,2%)</b>	31 (43,1%)
<b>MOGN</b>	30 (47,6%)	<b>7 (77,8%)</b>	37 (51,4%)
<b>Hongos</b>	4 (6,3%)	<b>0 (0%)</b>	4 (5,6%)
<b>Total</b>	63 (87,5%)	<b>9 (12,5%)</b>	72 (100%)

\*Chi Cuadrado=3,002; p=ns

Los pacientes con resistencia a la APC mostraron mayor gravedad al compararse con el grupo sin resistencia. En la tabla XLIX queda reflejado a través del score de la escala APACHE II (27,84 vs. 25,10, ns), en la escala SOFA (10,58 vs. 9,54, p=ns) y en el número de órganos con disfunción (4,53 vs. 3,77, p=0,01).

**Tabla XLIX. Escalas de gravedad, órganos con disfunción y resistencia a APC**

Escalas de Gravedad	Con resistencia n=19 $\bar{X} \pm DE$	Sin resistencia n=128 $\bar{X} \pm DE$	p*	TOTAL n=150 $\bar{X} \pm DE$
<b>APACHE II</b>	<b>27,84±6,32</b>	25,10± 6,78	ns	25,48±6,72
<b>SOFA</b>	<b>10,58±2,83</b>	9,54±3,23	ns	9,7±3,19
<b>Órganos con disfunción</b>	<b>4,53±1,12</b>	3,77±1,21	0,01	3,87±1,21

\*T-test

Valores de inferiores a 40% definido como deficiencia severa de APC pueden interferir en la determinación analítica de la resistencia a la APC [118]. La tabla L representa los valores de APC inferiores ó no a 40% y la relación con resistencia ó no a la APC; se aprecia de forma significativa mayor porcentaje del punto de corte de la APC inferior a 40 en el grupo de pacientes con resistencia, (31,6% vs. 10,9%; Chi Cuadrado=5,99; p=0,02).

**Tabla L. APC inferior a 40% y resistencia a la APC**

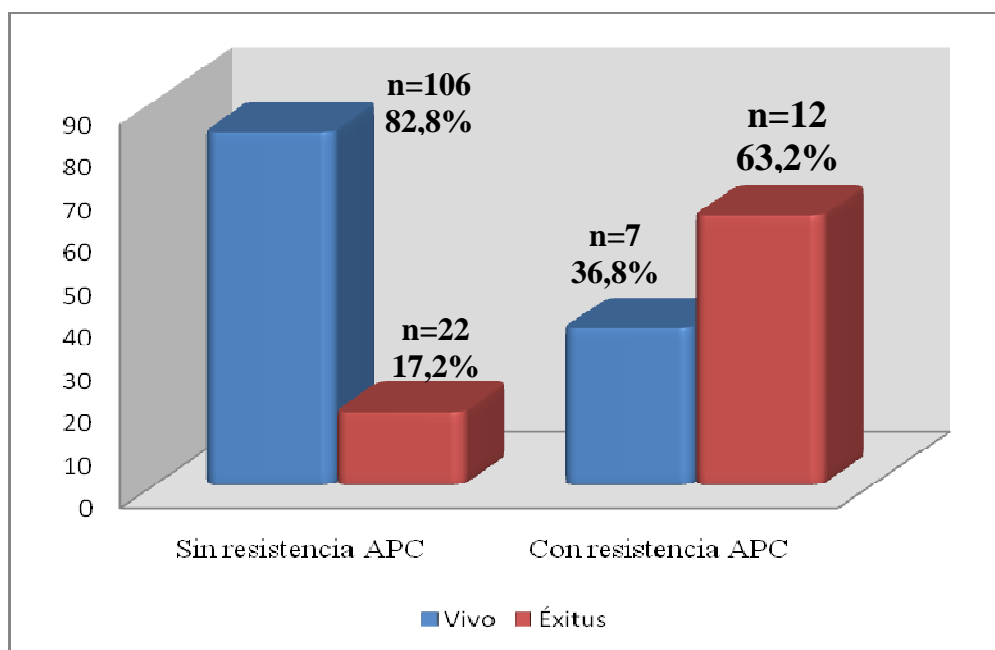
	Con resistencia* N (%)	Sin resistencia N (%)	Total (N%)
<b>APC &lt; 40%</b>	<b>6 (31,6%)</b>	14 (10,9%)	20 (13,6%)
<b>APC &gt; 40%</b>	13 (68,4%)	114 (89,1%)	127 (86,4%)
<b>Total</b>	19 (12,9%)	128 (87,1%)	147 (100%)

\* Chi Cuadrado=5,99, p=0,020



La Figura 7 muestra como los pacientes con resistencia a la APC presentaban de forma significativa mayor porcentaje en la mortalidad, respecto al grupo sin resistencia a la APC (63,2% vs. 17,2%; Chi Cuadrado= 19,664;  $p<0,001$ )

**Figura 7. Mortalidad y resistencia a APC**

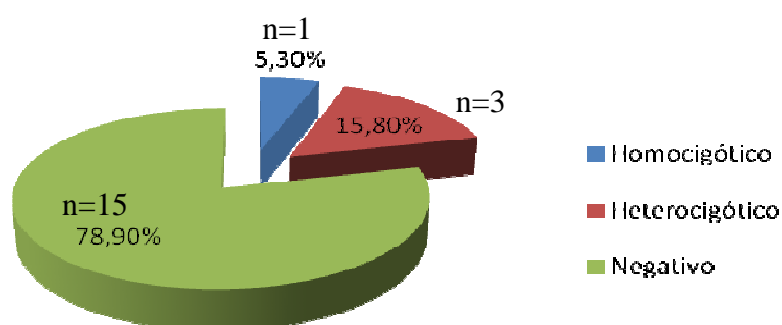


#### IV.2.2 Perfil de pacientes con factor V Leiden

La principal causa genética de la resistencia a la APC es la debida a la mutación en el FVL. En la figura 8 se detalla que la incidencia de la mutación en el FVL en pacientes con resistencia a la APC fue del 21,1% (n=4), 3 de ellos con FVL heterocigótico y uno homocigoto.

La incidencia de la mutación en el total de nuestra serie fue de 2,7%, siendo mayor que la frecuencia alélica establecida de 2.5% [89].

Figura 8. Resistencia a APC e incidencia de mutación factor V Leiden



Los pacientes con resistencia a la APC que el estudio del PG del FVL dieron negativo presentaron en un 68,8% (n=11) valores de APC inferiores a 40% vs. 31,6% (n=5) con valores de APC superiores a 40% (tabla LI)

Tabla LI. APC inferior a 40% y FVL

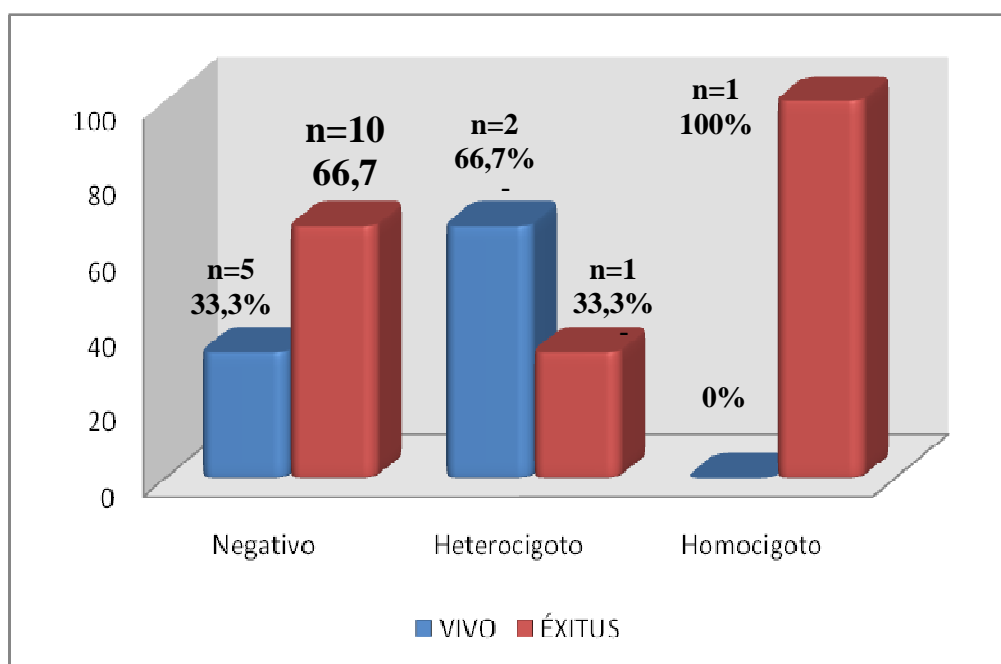
	APC < 40% N (%)	APC > 40% N (%)
<b>Heterocigoto</b>	0	3 (100%)
<b>Homocigoto</b>	0	1 (100%)
<b>Negativo*</b>	<b>11 (68,8%)</b>	<b>5 (31,6%)</b>

De todos los pacientes con resistencia a la APC, los que fueron FVL heterocigótico mostraron menor mortalidad (33,3% vs. 66,7%) que aquellos sin mutación (66,7% vs. 33,7%, p=ns), Tabla LII y Figura 9.

Tabla LII. Mortalidad y mutación FVL

Resistencia APC	Vivo, N (%)	Éxito, N (%)
<b>FVL Heterocigótico</b>	2 (66,7%)	<b>1 (33,3%)</b>
<b>FVL Homocigótico</b>	0 (0%)	<b>1 (100%)</b>
<b>FVL Negativo</b>	5 (33,3%)	<b>10 (66,7%)</b>

Fig. 9. Mutación FVL y mortalidad



### IV.3 CONSUMO DE APC EN PACIENTES CON SG O SS

#### IV.3.1 Disfunción orgánica y consumo de APC

El papel de la APC en la sepsis se encuentra apoyado por varias observaciones clínicas como se ha descrito en la introducción.

Del grupo estudiado seleccionamos solo los pacientes donde las cifras de APC no están interferidas por el tratamiento recibido con la misma (n=127 pacientes).

Si establecemos el déficit de APC en valores inferiores al 75% y lo relacionamos el consumo con el nivel de gravedad clínica de los pacientes sépticos estudiados se puede apreciar en la tabla LIII, que el APACHE II por encima de 25 ( $p=0,05$ ), el SOFA por encima de 9 ( $p=0,02$ ) y el número de órganos con disfunción por encima de tres ( $p=0,05$ ) marcan la diferencia entre el grupo con consumo de APC o con ausencia del mismo.

Tabla LIII. Consumo de APC, escalas de gravedad y órganos disfuncionantes

Variables	Consumo APC	N	Medía	Desviación Standard	p*
APACHE II**	<75	89	<b>26,42</b>	6,43	0,05
	>75	38	23,84	6,35	
SOFA***	<75	89	<b>10,09</b>	3,12	0,024
	>75	38	8,63	3,07	
Órganos disfuncionantes****	<75	89	<b>3,91</b>	1,19	0,05
	>75	38	3,20	1,18	

\*T Student. \*\*  $t=1,976$ ; \*\*\*  $t=2,281$ ; \*\*\*\*  $t=1,880$

#### IV.3. 2 Mortalidad y consumo de APC

Existe una relación inversa entre la concentración de APC y el porcentaje de mortalidad en los pacientes sépticos que hemos estudiados.

La tabla LIV describe las medias de los valores de APC entre los pacientes que fallecen y los supervivientes. En el grupo de los vivos la media fue de  $70,58\% \pm 28,29\%$  (95% IC: 64,86-76,30) y en el grupo de los fallecidos de  $55,66\% \pm 24,22\%$  (95% IC: 46,67-64,65), siendo esta diferencia significativa ( $p=0,01$ ) y pudiéndose establecer el punto de corte de APC en 64,7%.

Tabla LIV. Mortalidad y consumo de APC

	N	Media	DE	95%IC	P
<b>Vivo</b>	98	70,58	28,29	64,86-76,30	0,01
<b>Éxito*</b>	29	<b>55,66</b>	24,22	46,67-64,65	

\* T-test,  $t=2,572$

#### IV.3.3 Monitorización de biomarcadores de coagulación, inflamatorios, infección, nutricionales y perfil anémico y consumo de APC.

La monitorización de los principales biomarcadores y consumo de APC muestran que los parámetros relacionados con la coagulación están en estrecha relación con las cifras de APC con diferencias significativas (tabla LV).

Existe un mayor consumo de ATIII (57,51% vs. 80,94%;  $t=6,59$ ,  $p<0,001$ ) y de proteína S (53,31% vs. 69,28%;  $t=3,58$ ,  $p=0,000$ ) y plaquetas totales ( $179,44 \times 10^3/\mu\text{L}$  vs.  $227,32 \times 10^3/\mu\text{L}$ ;  $t=1,74$ ,  $p=0,084$ ); así como mayor resistencia a la APC (2,82 vs. 3,96;  $t=5,47$ ,  $p<0,001$ ). Los valores de los test de coagulación se encuentran más alargados como el tiempo de trombina-INR (1,09 vs. 1,37;  $t=5,52$ ,  $p<0,001$ ) y de TTPA (37,28 seg. vs. 28,91seg.;  $t=3,43$ ,  $p<0,001$ ).

**Tabla LV. Biomarcadores coagulación y consumo de APC**

Variables (valores de referencia)	Consumo APC	N	Media	Desviación Standard	P*
<b>ATIII</b>	<75	89	<b>57,51</b>	19,85	<0,001
(>75%)	>75	38	80,94	17,65	
<b>Proteína S</b>	<75	85	<b>53,31</b>	23,96	<0,001
(>60%)	>75	38	69,28	20,13	
<b>Resistencia APC</b>	<75	88	<b>2,82</b>	1,04	<0,001
(>1,80)	>75	38	3,96	2,1	
<b>PT- INR</b>	<75	89	<b>1,37</b>	0,41	<0,001
(<1.26 ratio)	>75	38	1,08	0,16	
<b>TTPA</b>	<75	89	<b>37,28</b>	14,01	<0,001
(<35 seg.)	>75	38	28,91	7,73	
<b>Plaquetas</b>	<75	89	<b>179,44</b>	140,77	0,084
( $140-348 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	>75	38	227,32	143,98	

\* T-test

Los leucocitos están elevados en ambos grupos pero sin diferencia significativa. Los eosinófilos no muestran cifras más reducidas en el grupo de mayor consumo de APC (tabla LVI).

**Tabla LVI. Respuesta celular y consumo de APC**

Variables (valores de referencia)	Consumo APC	N	Media	Desviación Standard	P*
<b>Leucocitos</b>	<75	89	<b>17,33</b>	9,84	ns
( $4-10,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	>75	38	13,68	7,94	
<b>Eosinófilos totales</b>	<75	89	<b>0,21</b>	0,12	ns
( $0,04-0,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	>75	38	0,16	0,10	

\*T- test

A nivel de biomarcadores relacionados con la respuesta inflamatoria en los pacientes con valores inferiores a 75% de APC se observa una diferencia significativa en cifras superiores de PCR (240,58 mg/l vs. 149,07 mg/l;  $t=4,69$ ,  $p< 0,001$ ) y PCT (38,74 ng/ml vs. 19,89 ng/ml;  $t=1,97$ ,  $p= 0,030$ ) (Tabla XLVII).

La haptoglobina como reactante de fase aguda positivo [119], en ambos grupos muestras valores superiores al rango de referencia; el incremento de la liberación de haptoglobina provoca una reducción de su concentración por consumo, que es significativamente mayor en el grupo con mayor consumo de APC (211,4 mg/dl vs. 311,98 mg/dl;  $t=3,902$ ,  $p= 0,001$ ). También se observa una diferencia significativa en el consumo de C3 (89,99 mg/dl vs. 120,06 mg/dl;  $t=4,95$ ,  $p< 0,001$ ) y del C4 (22,63 mg/dl vs. 26,67 mg/dl;  $t=2,08$ ,  $p= 0,039$ ). La antitripsina de igual forma está elevada en ambos grupos pero sin diferencia significativa.

**Tabla LVII. Biomarcadores inflamatorios y consumo de APC**

<b>Variables</b> (valores de referencia)	<b>Consumo</b> <b>APC</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación</b> <b>Standard</b>	<b>p*</b>
<b>PCR</b>	<75	89	<b>240,58</b>	103,49	<0,001
(<5 mg/l)	>75	38	149,07	93,82	
<b>PCT</b>	<75	83	<b>38,74</b>	51,94	0,030
(<0,05 ng/ml)	>75	37	19,89	38,84	
<b>Haptoglobina</b>	<75	85	<b>211,40</b>	103,63	0,001
(30-200 mg/dl)	>75	37	311,98	145,78	
<b>Antitripsina</b>	<75	85	<b>288,75</b>	85,67	Ns
(90-200 mg/dl)	>75	37	281,09	79,23	
<b>C3</b>	<75	85	<b>89,99</b>	28,02	<0,001
(90-180 mg/dl)	>75	37	120,06	36,59	
<b>C4</b>	<75	85	<b>22,63</b>	9,54	0,008
(10-40 mg/dl)	>75	37	26,67	10,57	

\* *T-test*

El estudio de los biomarcadores nutricionales (tabla LVIII) muestra en el grupo de mayor consumo de APC, niveles significativamente inferiores o compatibles con desnutrición más grave. En todos los parámetros estudiados se muestra este descenso significativo, como los linfocitos totales ( $0,86 \times 10^3/\mu\text{L}$  vs.  $1,05 \times 10^3/\mu\text{L}$ ;  $t=1,84$ ,  $p=0,068$ ), el colesterol total (103,7 mg/dl vs. 148,01 mg/dl;  $t=4,93$ ,  $p<0,001$ ), las proteínas totales (4,89 g/l vs. 5,35 g/l;  $t=2,69$ ,  $p=0,008$ ) y prealbúmina (7,5 mg/dl vs. 11,31 mg/dl;  $t=3,03$ ,  $p=0,004$ ). La transferrina, además de ser la proteína responsable del transporte del hierro, es reactante de fase aguda negativo (131,15 mg/dl vs. 151,97 mg/dl;  $t=1,98$ ;  $p=0,05$ )

**Tabla LVIII. Marcadores bioquímicos nutricionales y consumo de APC**

<b>Variables</b> (valores de referencia)	<b>Consumo</b> <b>APC</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación</b> <b>Standard</b>	<b>p*</b>
<b>Linfocitos totales</b> ( $1,14-3,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	<75 >75	89 37	<b>0,86</b> 1,05	0,47 0,68	0,068
<b>Colesterol</b> (136-200 mg/dl)	<75 >75	89 38	<b>103,70</b> 148,01	41,82 55,86	<0,001
<b>Proteínas totales</b> (6,4-8,2 g/dl)	<75 >75	89 38	<b>4,89</b> 5,35	0,88 0,89	0,008
<b>Prealbúmina</b> (20-40 mg/dl)	<75 >75	83 37	<b>7,50</b> 11,31	3,98 7,19	0,004
<b>Transferrina</b> (202-364 mg/dl)	<75 >75	67 33	<b>131,15</b> 151,97	43,63 60,15	0,039

\*T- test

Existen otros biomarcadores en los que se observa que en los pacientes con valores inferiores a 75% de APC presentan las cifras más elevadas, sin ser significativas, de lactato, mediana de glucosa en las primeras 24 horas desde el inicio de la SG ó SS y de bilirrubina. En cambio, La Hb, el TSH y el cortisol están disminuidos en ambos grupos pero sin diferencia significativa (tabla LIX).

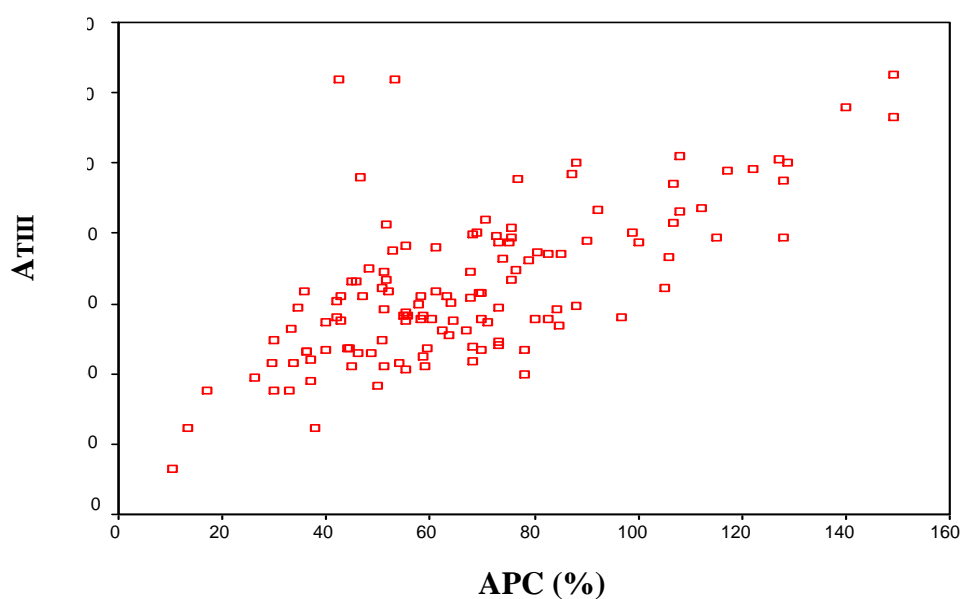
Tabla LIX. Otros biomarcadores y consumo de APC

Variables (valores de referencia)	Consumo APC	N	Media	Desviación Standard	p*
<b>Hb</b> (11,6-15 gr/dl)	<75	71	<b>10,54</b>	1,84	ns
	>75	33	10,76	1,86	
<b>Bilirrubina total</b> (0,2-1,1 mg/dl)	<75	83	<b>1,57</b>	2,61	ns
	>75	37	1,18	2,40	
<b>TSH</b> (0,2-4,2 $\mu$ UI/ml)	<75	82	<b>1,26</b>	1,43	ns
	>75	38	1,54	2,16	
<b>Glucosa</b> (70-110 mg/dl)	<75	89	<b>153,03</b>	36,57	ns
	>75	38	143,74	43,78	
<b>Lactato</b> (mmol/l)	<75	88	<b>3,42</b>	2,09	ns
	>75	37	3,31	2,35	
<b>Cortisol</b> (5-25 $\mu$ g/dL)	<75	43	<b>20,08</b>	8,78	ns
	>75	15	24,82	9,7	

\*T- test

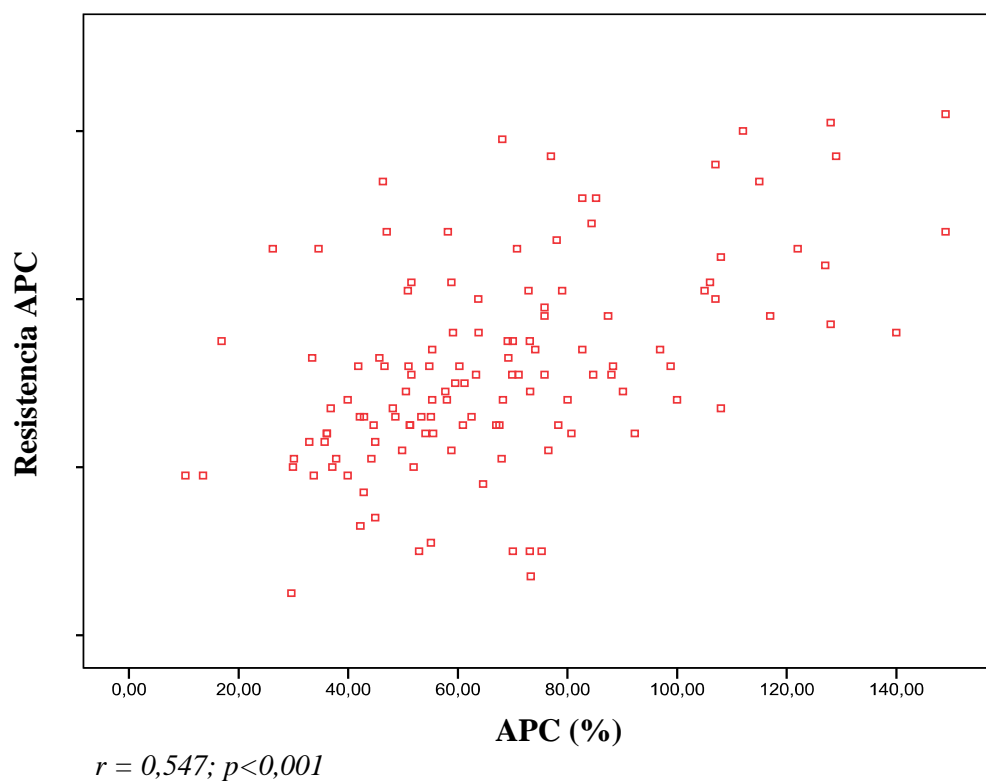
Las figuras 10 a 14 representan el valor de la APC en relación con los biomarcadores que han presentado mayor correlación.

Fig. 10. ATIII y consumo APC

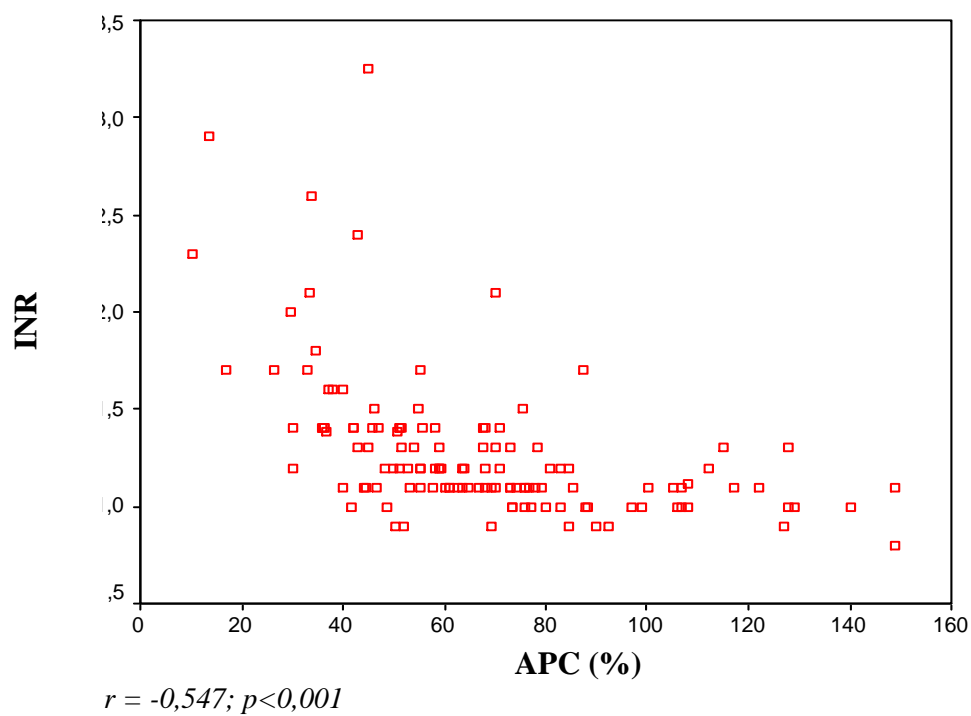
 $r = 0,686$ ;  $p < 0,001$



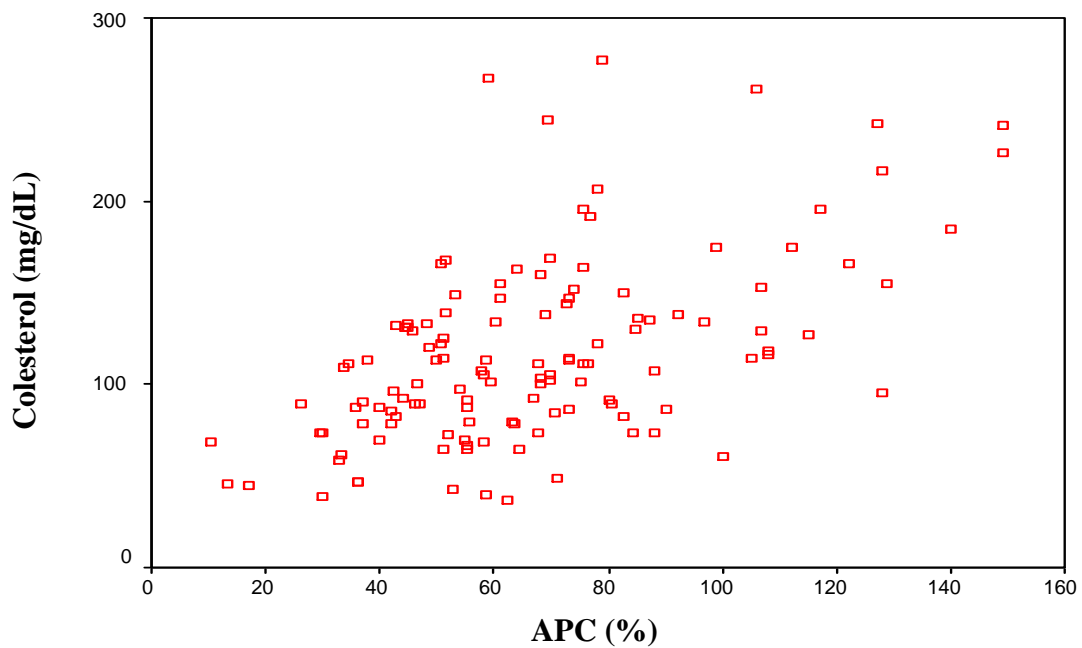
**Fig. 11. Resistencia APC y consumo APC**



**Fig. 12. TP-INR y consumo APC**

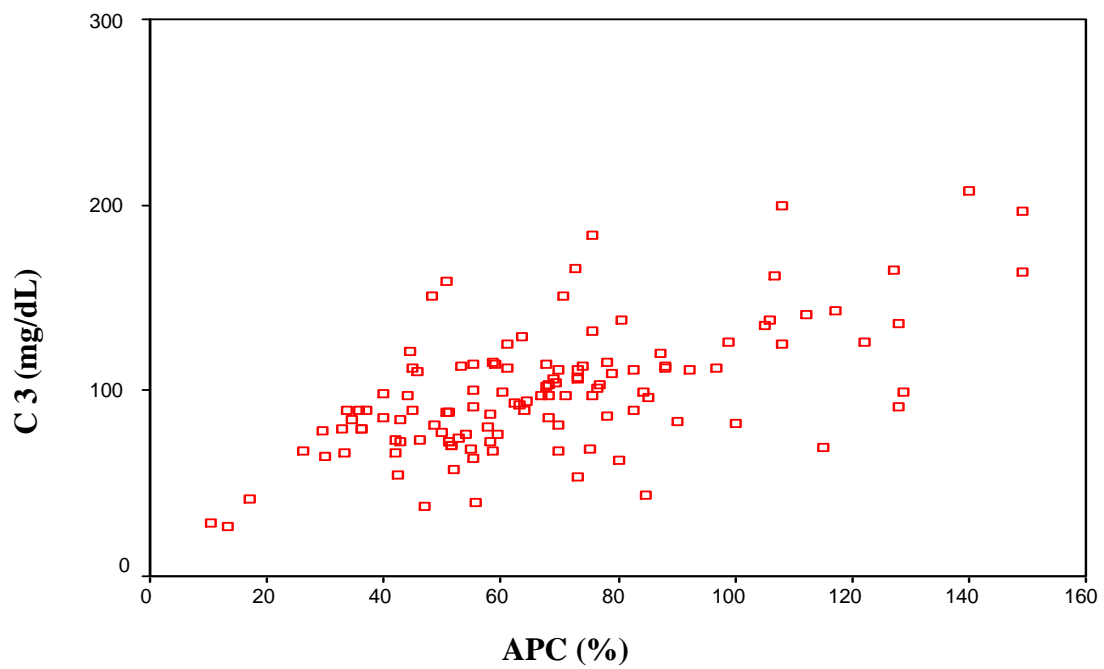


**Fig 13. Colesterol y consumo APC**



$r = 0,544; p < 0,001$

**Fig. 14. Complemento C3 y consumo APC**



$r = 0,625; p < 0,001$

#### IV.4 Tratamiento con rhAPC

##### IV.4.1 Perfil de pacientes con tratamiento con rhAPC

Un 20,7% de nuestro grupo de estudio recibió tratamiento con rhAPC tal como se aprecia en la tabla LX.

**Tabla LX. Tratamiento con rhAPC**

Pacientes	N	%
Con rhAPC	31	20,7
Sin rhAPC	119	79,3

La edad media de los pacientes sépticos con tratamiento con rhAPC eran significativamente más jóvenes (50,58 años vs. 61,10 años;  $t = 2,83$ ;  $p = 0,009$ ) (tabla LXI).

La tabla LVXII muestra la distribución por género entre el grupo de pacientes con y sin tratamiento con rhAPC; los valores no muestran diferencias significativas.

**Tabla LXI. Edad y tratamiento con rhAPC**

	N	Media	DE	Rango	p*
Con rhAPC	31	50,58	19,29	18-85	0,009
Sin rhAPC	119	61,10	14,64	19-83	

\* *T-test*;  $t=2,83$

**Tabla LXII. Género y tratamiento con rhAPC**

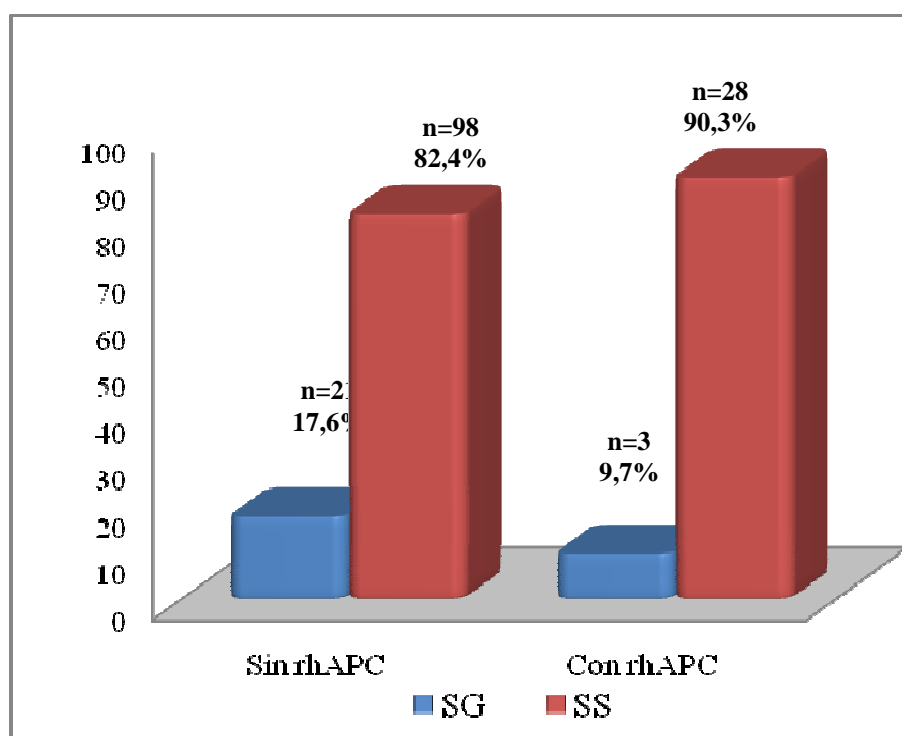
	Con rhAPC n=31, N (%)	Sin rhAPC n=119, N (%)	p*
Masculino	18 (58,1%)	72 (60,5%)	ns
Femenino	13 (41,9%)	47 (39,5%)	

\**Chi cuadrado*= 1,162;  $p= ns$

#### IV.4.2 Severidad de la Sepsis y tratamiento con rhAPC

En la figura 15 se observa que la mayoría de los pacientes que recibieron el tratamiento con rhAPC tenían criterios de presentación clínica en forma de SS (90,3%)

**Fig 15. Severidad de la sepsis y tratamiento con rhAPC.**



*Chi Cuadrado= 1,162; p= ns.*

El análisis de los antecedentes o comorbilidades en ambos grupos de estudio, con o sin tratamiento con rhAPC, se distribuyen de forma semejante. Sin embargo, el grupo con tratamiento (n=31) fueron pacientes con menor comorbilidad de manera no significativa, lo que muestra la valoración de calidad de vida previa en aplicar el tratamiento, tal como refleja la tabla LXIII.

Como se detalla en la tabla LXIV, los pacientes sépticos médicos con tratamiento con rhAPC representaban el 77,4% del total tratados (n=24), y el 69,7% (n=83) del grupo sin tratamiento. Los pacientes quirúrgicos urgentes presentaban una frecuencia similar en ambos grupos, sin embargo los quirúrgicos programados fueron mayoritarios

en el grupos sin tratamiento de rhAPC (9,2% vs. 3,2%). Ninguno de los pacientes traumatizados fueron candidatos a la administración del fármaco (hemorragias).

**Tabla LXIII. Comorbilidades y tratamiento con rhAPC**

	Con rhAPC n=31, N (%)	Sin rhAPC n=119, N (%)	p*
<b>HTA</b>	<b>10 (32,3%)</b>	51 (42,9%)	ns
<b>Cardiopatía</b>	<b>6 (19,4%)</b>	17 (14,3%)	ns
<b>Oncológico</b>	<b>4 (12,9%)</b>	22 (16,8%)	ns
<b>DM</b>	<b>4 (12,9%)</b>	25 (21,0%)	ns
<b>Inmunodeprimido</b>	<b>3 (9,7%)</b>	12 (10,1%)	ns
<b>Hepatopatía</b>	<b>1 (3,2%)</b>	5 (4,2%)	ns
<b>EPOC</b>	0 (0%)	19 (16,0%)	0,009
<b>IRC</b>	0 (0%)	5 (4,2%)	ns
<b>Dislipemias</b>	0 (0%)	7 (5,9%)	ns

\* Chi Cuadrado

**Tabla LXIV. Tipo de paciente y tratamiento con rhAPC**

	Con rhAPC n=31, N (%)	Sin rhAPC n=119, N (%)	p*
<b>Médico</b>	<b>24 (77,4%)</b>	83 (69,7%)	ns
<b>Quirúrgico urgente</b>	6 (19,4%)	22 (18,5%)	
<b>Quirúrgico programado</b>	1 (3,2%)	11 (9,2%)	
<b>Traumatizado</b>	0 (0%)	3 (2,5%)	

\*Chi Cuadrado: 2,10

#### IV.4.3 Estudio microbiológico y tratamiento con rhAPC

La tabla LXV muestra la relación entre el origen de la infección y el tratamiento con rhAPC (n=31) ó sin el mismo (n=119). Se aprecia diferencias significativas con mayor porcentaje de tratamiento con rhAPC en el grupo con infección de origen

respiratorio (n = 16; 51,6 % vs. n = 41; 34,5%), mientras el origen urológico refleja el menor porcentaje de tratamiento con rhAPC (n = 2; 6,5% vs. n = 25; 21%).

**Tabla LXV. Origen de la infección y rhAPC**

	Con rhAPC n=31, N (%)	Sin rhAPC n=119, N (%)	p*
<b>Respiratorio</b>	<b>16 (51,6%)</b>	41 (34,5%)	0,04
<b>Abdominal</b>	7 (22,6%)	37 (31,1%)	
<b>Neurológico</b>	4 (12,9%)	4 (3,4%)	
<b>Urinario</b>	2 (6,5%)	25 (21,0%)	
<b>Otros</b>	2 (6,5%)	12 (10,1%)	

Otros= Tejidos blandos, catéter, no filiada

\*Chi Cuadrado = 9,95

Por lo que respecta al hallazgo de bacteriemia (tabla LXVI), los hemocultivos resultaron positivos en 16 pacientes (76,2%) en el grupo de los que se administraron rhAPC. La bacteriemia fue debida a MOGP en 10 casos (62,5%), bacteriemia por MOGN en 5 casos (31,3%) y a un agente fúngico en un 6,3% (n = 1).

Del grupo sin tratamiento fueron positivos 58 casos (48,7%). En un 36,2% (n=21) la bacteriemia fue debida a GP, en un 58,6% (n=34) a GN y un 5,2% (n=3) se debió a un agente fúngico. El análisis de los datos no mostró diferencias significativas.

**Tabla LXVI. Hemocultivos y tratamiento con rhAPC**

	Con rhAPC n=16		Sin rhAPC n=9		p*
	N	%	N	%	
<b>Gram positivo</b>	10	<b>62,5</b>	21	36,2	ns
<b>Gram Negativo</b>	5	31,3	34	58,6	
<b>Hongos</b>	1	6,3	3	5,2	

\* Chi cuadrado= 3,879; p=ns

#### IV.4.4 Escala de gravedad, disfunción orgánica y tratamiento con rhAPC

Los pacientes con tratamiento con rhAPC mostraron mayor gravedad aunque no significativamente al compararse con el grupo sin tratamiento. La tabla LXVII refleja el

escore de la escala APACHE II (25,5 vs. 25,06; p=ns), la escala SOFA (10,32 vs. 9,54; p=ns) y el número de órganos con disfunción (4,13 vs. 3,77; p=ns).

**Tabla LXVII. Escalas de gravedad, órganos con disfunción y rhAPC**

Escalas Gravedad y Órganos Disfuncionantes	Con rhAPC $\bar{X} \pm DE$	Sin rhAPC $\bar{X} \pm DE$	p*
APACHE II	25,50±6,95	25,06±5,55	ns
SOFA	10,32±2,34	9,54±3,36	ns
Nº órganos con disfunción	4,13±1,17	3,77±1,20	ns

\*T-test

Las tablas LXVII y LXVIII muestran como todos nuestros pacientes cumplen los criterios de la EMEA [81] que especifica como criterio de gravedad para el uso de rhAPC que los pacientes deben tener más de dos órganos con disfunción.

**Tabla LXVIII. Corte en escalas de gravedad, órganos con disfunción y tratamiento con rhAPC**

Corte en Escalas de Gravedad, Órganos Disfuncionantes		Con rhAPC n=31		Sin rhAPC n=119		p
		N	%	N	%	
APACHE II*	0-24	12	38,7	54	45,4	ns*
	≥ 25	19	61,3	65	54,6	
SOFA**	0-9	11	35,5	63	52,9	0,06**
	≥ 10	20	64,5	56	47,1	
Nº órganos disfunción***	0-2	0	0	18	15,1	0,01***
	≥ 3	31	100	101	84,9	

\*\* Chi cuadrado= 2,999; \*\*\* Chi cuadrado = 5,328

#### IV.4.5 Pauta terapéutica de rhAPC

La dosificación de la rhAPC se calcula en función del peso del paciente, 24 µg/kg/h durante 96 horas [81]. Veintiocho casos (90,3%) cumplieron el tratamiento completo y

en 3 (9,7%) fue incompleto; uno de ellos por mejoría clínica y los otros dos por efectos adversos secundarios al uso del fármaco en forma de hemorragias, ambos pacientes fallecieron (tabla LXIX).

**Tabla LXIX. Modalidad de tratamiento con rhAPC**

Tratamiento Completo		Tratamiento Incompleto,	
N	%	N	%
28	90,3	3	9,7

Del total de pacientes sépticos incluidos en el estudio, en 28 casos (18,7%) estaba contraindicado el uso de rhAPC (Tabla LXX). Entre las causas destacó un número de plaquetas inferiores a 30.000/mm<sup>3</sup> (28,6%), tratamiento concomitante con heparina a dosis superiores a 15 UI/kg/h (28,6%), enfermedad hepática crónica grave (21,4%), INR superior a 3 en 14,2% y por último, riesgo incrementado de sangrado por traumatismo en el 7,2% (tabla LXXI).

**Tabla LXX. Contraindicaciones de rhAPC**

	N	%
Contraindicado	28	18,7
No contraindicado	122	81,3
Total	150	100,0

**Tabla LXXI. Causas de contraindicaciones rhAPC**

Contraindicaciones	N	%	% acumulado
Plaquetas <30000/mm <sup>3</sup>	8	28,6	28,6
Tratamiento concomitante con heparina	8	28,6	57,2
Enfermedad hepática crónica grave.	6	21,4	78,6
INR > 3	4	14,2	92,8
Traumatismo	2	7,2	100



#### IV.4.6 Estancia, mortalidad y tratamiento con rhAPC

La mortalidad a los 28 días de los pacientes tratados con Drotrecogina alfa activada (n=31) fue del 25,8% (n=8).

Entre las medidas de soporte según las Guías de Práctica Clínica de la SSC con evidencia grado 2-B, la administración de rhAPC debe administrarse en las primeras 24 horas del inicio de la SG y/o SS [21].

El 70% de nuestra serie (n=22) cumplieron este criterio siendo la mortalidad inferior al grupo en el que la administración fue pasadas las primeras 24 horas (22,7% vs. 33,3%) sin diferencias significativas, tabla LXXII.

**Tabla LXXII. Mortalidad 28 días y ventana del tratamiento con rhAPC**

	Antes 24h tratamiento rhAPC n = 22, N (%)	Después 24h tratamiento rhAPC n = 9, N (%)	Total N(%)	p*
<b>Vivo</b>	17 (77,3%)	6 (66,7%)	23 (74,2%)	<b>ns</b>
<b>Éxito</b>	5 (22,7%)	3 (33,3%)	8 (25,8%)	

\* Chi cuadrado

La estancia media en UCI en este grupo de estudio de mayor gravedad clínica, fue significativamente mayor que el grupo sin tratamiento con rhAPC 17,87 vs. 8,52 días (p<0,001). La estancia hospitalaria fue igualmente mayor, aunque sin ser significativa (35,65 vs. 29,67 días; p=ns), tabla LXXIII.

**Tabla LXXIII. Días de estancia y tratamiento con rhAPC**

Estancia en días	Tratamiento rhAPC	N	$\bar{X}$	DE	p
UCI	Sí	31	<b>17,87</b>	15,7	<0.001*
	No	119	8,52	8,49	
Hospital	Sí	<b>31</b>	<b>35,65</b>	26,61	ns
	No	119	29,67	27,98	

\*T-test,  $t=4,44$ ;  $p<0,001$

En la tabla LXXIV se relaciona la gravedad clínica, el número de órganos con disfunción, la comorbilidad y retraso en tratamiento con rhAPC respecto a la mortalidad. El grupo de pacientes fallecidos con tratamiento de rhAPC son de mayor gravedad clínica de forma significativa por la escala SOFA (12,13 vs. 9,65;  $t=2,823$ ;  $p=0,009$ ) y por el número de órganos con disfunción (5 vs. 3,83;  $t=2,669$ ;  $p=0,012$ ); destacando un mayor retraso desde el inicio de la SG y/o SS al tratamiento con rhAPC (tabla LXXV), con un rango medio de 19,56 vs. 14,76 horas (U de Mann-Whitney=63,5,  $p=ns$ ).

**Tabla LXXIV. Gravedad clínica, comorbilidad, retraso rhAPC y mortalidad**

	Vivo (n=23) $\bar{X} \pm DE$	Éxito (n=8) $\bar{X} \pm DE$	p*
<b>APACHE II</b>	24,13 $\pm$ 5,45	<b>27,75<math>\pm</math>5,26</b>	0,114
<b>SOFA</b>	9,65 $\pm$ 2,34	<b>12,13<math>\pm</math>1,25</b>	0,009
<b>Órganos disfuncionantes</b>	3,83 $\pm$ 1,03	<b>5<math>\pm</math>1,19</b>	0,012
<b>Numero Antecedentes</b>	1,25 $\pm$ 1,25	<b>1,26<math>\pm</math>0,88</b>	ns
<b>Inicio Sepsis tto rhAPC (h)</b>	22,26 $\pm$ 18	<b>37,27<math>\pm</math>20,2</b>	ns

\*T- test

**Tabla LXXV. Demora en horas en la administración de rhAPC y mortalidad**

	Vivo (n=23)	Éxito (n=8)
<b>Rango Promedio</b>	<b>14,76</b>	19,56

U de Mann-Whitney=63,500;  $p=ns$

De los 31 pacientes a los que se les administra rhAPC, 3 de ellos (9,7%) presenta resistencia a la APC, sin ser debido a la mutación genética del FLV. Este grupo presenta una mortalidad a los 28 días mayor, sin ser significativa respecto los que no tienen resistencia a la APC (tabla LXXVI).

Tabla LXXVI. Mortalidad de pacientes tratados con rhAPC y resistencia APC

	Vivo (n=23) N (%)	Éxito (n=8) $\bar{X} \pm DE$
Con resistencia APC	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Sin resistencia APC	22 (78,6%)	6 (21,4%)

Chi cuadrado= 2,896; p=0,156

#### IV.5 Biomarcadores y mortalidad

Los biomarcadores relacionados con la coagulación están en estrecha relación con la mortalidad con diferencias significativas tal como se aprecia en la tabla LXXVII.

En los pacientes que fallecen existe un mayor consumo APC (55,66% vs. 70,58%; t=2,572; p= 0,011), de ATIII (57,72% vs. 68,33%; t=2,553, p= 0,012), de proteína S (54,99% vs. 68,33%; p=ns) y de plaquetas totales (179,44 x10<sup>3</sup>/μL vs. 227,32 x10<sup>3</sup>/μL; p= ns).

Tabla LXXVII. Biomarcadores de coagulación y mortalidad

Variables (valores de referencia)	Mortalidad	N	Medía	Desviación Standard	p*
<b>APC</b> (>75%)	Vivo	98	70,58	28,30	0,011
	Éxito	29	<b>55,66</b>	24,23	
<b>Resistencia APC</b> (>1,80)	Vivo	113	3,36	1,30	<0,001
	Éxito	34	<b>2,52</b>	1,13	
<b>AT III</b> (>75%)	Vivo	114	68,33	20,85	0,012
	Éxito	34	<b>57,72</b>	22,61	
<b>Proteína S</b> (>60%)	Vivo	112	59,75	22,37	ns
	Éxito	38	<b>54,99</b>	27,01	
<b>PT- INR</b> (0,9- 1.26)	Vivo	116	1,20	0,28	0,008
	Éxito	34	<b>1,46</b>	0,5	
<b>TTPA</b> (<35 seg.)	Vivo	116	34,36	13,38	0,05
	Éxito	34	<b>39,46</b>	12,89	
<b>Plaquetas</b> (140-348 x 10 <sup>3</sup> /μL)	Vivo	116	191,26	142,73	ns
	Éxito	34	<b>166,79</b>	136,72	

\* T-test

Los valores de resistencia a la APC son más disminuidos de forma significativa en los fallecidos (2,52 vs. 3,36;  $t=3,652$ ;  $p<0,001$ ), al igual que los valores más alargados de tiempo de trombina, expresado en INR (1,20 vs. 1,46;  $t=3,748$ ,  $p= 0,008$ ) y de protrombina parcial activada (39,46 seg. vs. 34,36 seg.;  $t=1,968$ ,  $p= 0,05$ ).

La tabla LXXVIII representa la respuesta celular como marcadores pronósticos. Los leucocitos están más elevados de forma significativa en los fallecidos ( $21,34 \times 10^3/\mu\text{L}$  vs.  $15,05 \times 10^3/\mu\text{L}$ ;  $t=2,684$   $p=0,008$ ) y los eosinófilos muestran cifras más reducidas, pero de forma no significativa.

**Tabla LXXVIII. Respuesta celular y mortalidad**

Variables (valores de referencia)	Mortalidad	N	Media	Desviación Standard	p*
<b>Leucocitos</b> ( $4-10,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	Vivo	116	15,05	8,89	0,008
	Éxitus	34	<b>21,34</b>	19,27	
<b>Eosinófilos totales</b> ( $0,04-0,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	Vivo	116	0,23	0,28	ns
	Éxitus	34	<b>0,21</b>	0,18	

\* *T-Test*

La leucocitosis muestra mayor porcentaje de mortalidad (24,8%), que la leucopenia (20%) y los valores normales de leucocitos (17,1%) (tabla LXXIX)

**Tabla LXXIX. Mortalidad y serie blanca**

Variables (valores de referencia)	Vivos N (%)	Éxitus N (%)	Total N (%)
<b>Leucopenia</b> ( $<4 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	8 (80%)	2 (20%)	10 (6,7%)
<b>Leucocitos</b> ( $4-10,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	29 (82,9%)	6 (17,1%)	35 (23,3%)
<b>Leucocitosis</b> ( $>10,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	79 (75,2%)	26 (24,8%)	105 (77%)

*Chi cuadrado= 0,913, p= ns*

La tabla LXXX muestra la relación de biomarcadores inflamatorios y mortalidad. La PCR muestra valores superiores en los fallecidos, a nivel de mediana ( $204 \pm 87$  mg/l vs.  $188 \pm 125$  mg/l), sin ser significativa la diferencia. La procalcitonina, haptoglobina y antitripsina son biomarcadores sin valor pronóstico. Existen otros biomarcadores en los

que se observa que los pacientes fallecidos muestra mayor consumo de forma significativa, como a nivel del complemento C3 (85,56 mg/dl vs. 104,16 mg/dl;  $t=2,797$   $p=0,006$ ) y del C4 (20,58 mg/dl vs. 24,66 mg/dl;  $t=1,984$ ,  $p=0,049$ ).

**Tabla LXXX. Biomarcadores inflamatorios y mortalidad**

Variables (valores de referencia)	Mortalidad	N	Media	Desviación Standard	p*
<b>PCR</b> ( $<5$ mg/l)	Vivo	115	188	125,28	ns
	Éxitus	32	<b>204</b>	87,03	
<b>PCT</b> ( $<0,05$ ng/ml)	Vivo	110	30,62	26,12	ns
	Éxitus	30	<b>30,56</b>	24,45	
<b>Haptoglobina</b> (30-200 mg/dl)	Vivo	111	258,79	122,89	ns
	Éxitus	31	<b>229,43</b>	128,52	
<b>Antitripsina</b> (90-200 mg/dl)	Vivo	111	292,56	85,67	ns
	Éxitus	30	<b>283,33</b>	79,23	
<b>C3</b> (90-180 mg/dl)	Vivo	112	104,16	32,77	0,006
	Éxitus	30	<b>85,56</b>	30,71	
<b>C4</b> (10-40 mg/dl)	Vivo	112	24,66	10,19	0,049
	Éxitus	30	<b>20,58</b>	9,3	

\* *T-Test*

La tabla LXXXI muestra la relación de los biomarcadores nutricionales y mortalidad. En el grupo de fallecidos los niveles de estos biomarcadores son inferiores siendo compatibles con desnutrición más grave, se manifiesta de forma significativa en el colesterol (101,42 mg/dl vs. 122,72 mg/dL;  $t=2,217$ ,  $p=0,028$ ) y en la transferrina (125,13 mg/dl vs. 142,06 mg/dl;  $t=1,745$ ,  $p=0,05$ ).

La tabla LXXXII resume la relación de la mortalidad con otros biomarcadores. Las diferencias entre ambos grupos son significativas en la hemoglobina (9,76 mg/dl vs. 10,81 gr/dl,  $t=2,882$ ,  $p=0,005$ ). Para valorar el cortisol retiramos los pacientes que han recibido tratamiento, en ambos grupos está más disminuido, pero sin diferencias significativas. En cambio, la bilirrubina total está significativamente aumentada en el grupo de los fallecidos (3,1 mg/dl vs. 0,92 mg/dl;  $t=4,591$ ,  $p=0,023$ ). El lactato y la mediana de la glucosa en las primeras 24 horas desde el inicio de la SG y/o SS, también están elevados en ambos grupos pero sin diferencia significativa.

Tabla LXXXI. Marcadores bioquímicos nutricionales y mortalidad

Variables (valores de referencia)	Mortalidad	N	Media	Desviación Standard	p*
<b>Linfocitos totales</b> (1,14-3,2 x 10 <sup>3</sup> /μL)	Vivo	116	0,96	0,59	ns
	Éxitus	34	<b>0,92</b>	0,54	
<b>Colesterol</b> (136-200 mg/dl)	Vivo	116	122,72	48,32	0,028
	Éxitus	33	<b>101,42</b>	50,11	
<b>Proteínas totales</b> (6,4-8,2 gr/dL)	Vivo	116	5,15	0,93	ns
	Éxitus	34	<b>4,89</b>	0,91	
<b>Prealbumina</b> (20-40 mg/dl)	Vivo	109	9,15	5,85	ns
	Éxitus	31	<b>7,90</b>	4,16	
<b>Transferrina</b> (202-364 mg/dl)	Vivo	113	142,06	50,75	0,05
	Éxitus	31	<b>125,13</b>	47,01	

\* *T-Test*

Tabla LXXXII. Mortalidad y otros biomarcadores

Variables (valores de referencia)	Mortalidad	N	Media	Desviación Standard	p*
<b>Hb</b> (11,6-15 gr/dl)	Vivo	116	10,81	1,83	0,005
	Éxitus	34	<b>9,76</b>	1,93	
<b>Bilirrubina total</b> (0,2-1,1 mg/dl)	Vivo	110	0,92	0,80	0,023
	Éxitus	28	<b>3,1</b>	4,74	
<b>Glucosa</b> (70-110 mg/dl)	Vivo	116	144,92	41,38	ns
	Éxitus	34	<b>150,71</b>	2,35	
<b>TSH</b> (0,2-4,2 μUI/ml)	Vivo	112	1,41	1,81	0,031
	Éxitus	30	<b>0,85</b>	0,99	
<b>Lactato</b> (<2 mmol/l)	Vivo	114	3,2	2,32	ns
	Éxitus	34	<b>3,62</b>	2,6	
<b>Cortisol</b> (5-25 μg/dl)	Vivo	52	24,05	10	ns
	Éxitus	7	<b>18,21</b>	5,33	

\* *T-Test*

La lactacidemia, valores mayores de 4 mmol/l, muestra diferencia significativas en la mortalidad con respecto a los pacientes con valores menores de 4 mmol/l, 37,5% vs. 17,6% (tabla LXXVIII).

**Tabla LXXXIII. Mortalidad y lactacidemia**

	Vivo N (%)	Éxitus N (%)	Total N (%)
<b>Lactato &gt; 4mmol/l</b>	25 (62,5%)	<b>15 (37,5%)</b>	40 (27%)
<b>Lactato &lt;4 mmol/l</b>	89 (82,4%)	19 (17,6%)	108 (73%)
<b>Total</b>	114 (77%)	34 (23%)	148 (100%)

*Chi cuadrado= 6,537, p= 0,011*

#### IV.6. Mortalidad hospitalaria de la serie estudiada.

##### IV.6.1 Mortalidad y perfil de los pacientes.

Como se ha comentado la mortalidad a los 28 días de los 150 pacientes incluidos en el estudio, fue del 22,7% (n=34) tabla LXXXIV.

**Tabla LXXXIV. Mortalidad a los 28 días**

	N (%)	%
<b>Vivo</b>	116	77,3
<b>Éxitus</b>	34	<b>22,7</b>
<b>TOTAL</b>	150	100

Los pacientes fallecidos fueron de mayor edad 63 vs. 57 años (t=1,999, p=0,049), como se expresa en la tabla LXXXV.

En la tabla LXXXVI se observa que el porcentaje de mortalidad a los 28 días en el sexo masculino es mayor sin ser significativo la diferencia (24,4% vs. 20%).

Tabla LXXXV. Mortalidad y la edad

		N	$\bar{X} \pm DE$	p
<b>Edad</b>	Vivos	116	57,73±17	0,049
	Éxitus	34	<b>63±12,27</b>	

Tabla LXXXVI. Mortalidad y el género

	Masculino n=90, N (%)	Femenino n=60, N (%)
<b>Vivo</b>	68 (75,6%)	48 (80%)
<b>Éxitus</b>	22 ( <b>24,4%</b> )	12 (20%)
<b>TOTAL</b>	150	100

Chi Cuadrado=0,406; p=ns

Al analizar la mortalidad y el lugar de inicio de sepsis observamos que los pacientes que inician el cuadro séptico en planta y quirófano tienen peor pronóstico de manera significativa, (Tabla LXXXVII, p=0,012).

Tabla LXXXVII. Lugar inicio sepsis y mortalidad\*

		Vivo	Éxitus	TOTAL
<b>Extrahospitalario</b>	<b>N</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
	% de lugar	100%	0%	100%
	% de resultado	3,4%	0%	2,7%
<b>Urgencias</b>	<b>N</b>	<b>57</b>	<b>12</b>	<b>69</b>
	% de lugar	82,6%	17,4%	100%
	% de resultado	49,1%	<b>35,3%</b>	46%
<b>UCI</b>	<b>N</b>	<b>43</b>	<b>11</b>	<b>54</b>
	% de lugar	79,6%	20,4%	100%
	% de resultado	37,1%	32,4%	36%
<b>Planta</b>	<b>N</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>19</b>
	% de lugar	57,9%	<b>42,1%</b>	50,6%
	% de resultado	9,5%	23,5%	50,6%
<b>Quirófano</b>	<b>N</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	% de lugar	25%	<b>75%</b>	50,6%
	% de resultado	0,9%	8,8%	50,6%

\* Chi Cuadrado=12,776; p=0,012



La relación de las diferentes comorbilidades y la mortalidad se aprecia en la tabla LXXXVIII. Se asocia con peor pronóstico de forma significativa la presencia de enfermedad hepática, definida como cirrosis hepática, hipertensión portal con episodios de sangrado gastrointestinal, fallo hepático o encefalopatía o coma (11,8% vs. 1,7%; chi cuadrado=6,903,  $p=0,024$ ) y el compromiso inmunitario, definido por tratamiento con inmunosupresión, radioterapia, quimioterapia y alta dosis de esteroides recientes (20,6% vs. 6,9%; chi cuadrado=5,477;  $p=0,027$ ); de igual forma ocurre con la enfermedad oncológica (23,5% vs. 13,8%; chi cuadrado= 1,855;  $p=0,137$ ) pero sin diferencias significativas [120].

**Tabla LXXXVIII Antecedentes y mortalidad**

<b>Antecedentes</b>	<b>Vivos n=116, N (%)</b>	<b>Éxito n=34, N (%)</b>	<b>p*</b>
<b>HTA</b>	52 (44,8%)	<b>9 (26,5%)</b>	0,041
<b>DM</b>	26 (22,4%)	3 (8,8%)	ns
<b>Cardiopatía</b>	18 (15,5%)	5 (14,7%)	ns
<b>Oncológico</b>	16 (13,8%)	<b>8 (23,5%)</b>	ns
<b>EPOC</b>	12 (10,3%)	<b>7 (20,6%)</b>	ns
<b>Inmunosupresión</b>	8 (6,9%)	<b>7 (20,6%)</b>	0,027
<b>IRC</b>	4 (3,4%)	1 (2,9%)	ns
<b>Dislipemias</b>	6 (5,2%)	1 (2,9%)	ns
<b>Hepatopatía</b>	2 (1,7%)	4 (11,8%)	0,024

\* Chi cuadrado

#### IV.6.2 Estudio microbiológico y mortalidad

La tabla LXXXIX describe la mortalidad en relación al origen de la infección. Se aprecia que las infecciones respiratorias y las relacionadas con catéter venoso central la mortalidad es más elevada de forma significativa.

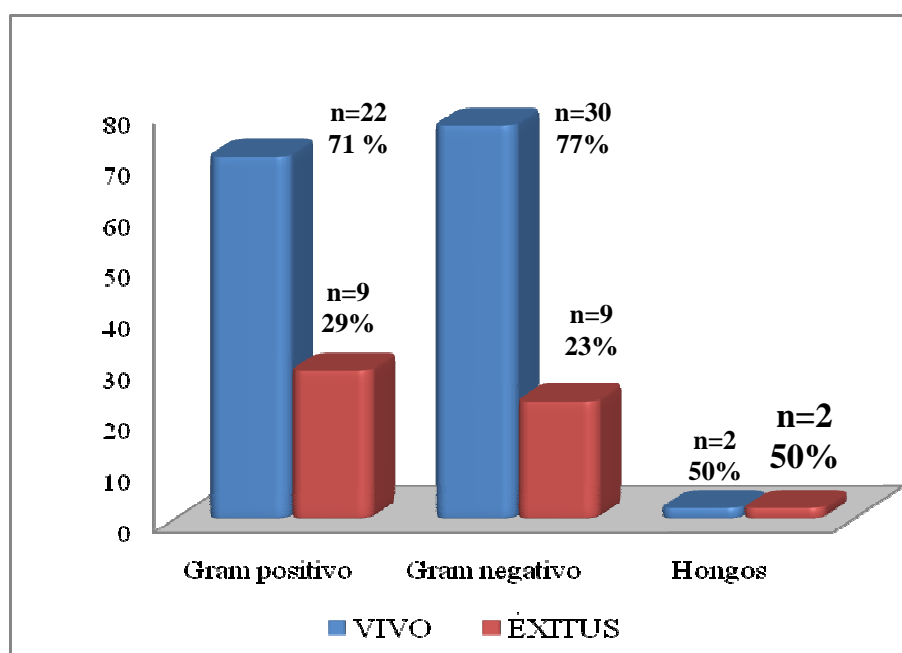
Tabla LXXXIX. Origen de la infección y mortalidad\*

Origen de la Infección	Vivo n=116, N (%)	Éxito n=34, N (%)
Respiratorio	38 (32,8%)	19 (55,9%)
Abdominal	36 (31%)	9 (26,5%)
Neurológico	8 (5,3%)	0 (0%)
Urinario	25 (21,6%)	2 (5,9%)
Tejidos blandos	5 (4,3%)	0 (0%)
Catéter	2 (1,7%)	3 (8,8%)
Otros	3 (8,8%)	1 (1,7%)

\* Chi cuadrado 15,208;  $p=0,019$

El estudio de los resultados microbiológicos en los hemocultivos mostró que en los casos de resultado positivo ( $n=74$ ), la mortalidad era similar entre los MOGP y los MOGN (29% vs. 23%,  $p=ns$ ); la presencia de fungemia empobrecía, sin embargo el pronóstico, ascendiendo la mortalidad al 50% (figura 16).

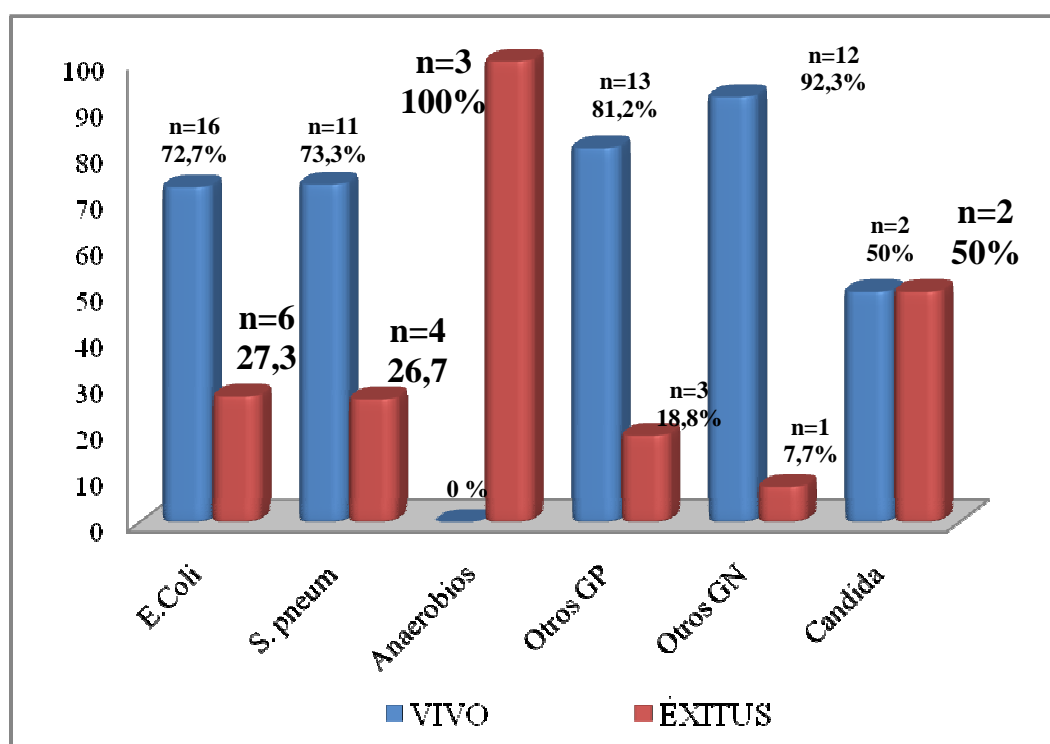
Fig. 16. Hemocultivos: MOGP, MOGN y mortalidad\*



\*Chi Cuadrado = 1,44,  $p = ns$

La figura 17 refleja la relación de los diferentes resultados microbiológicos de los hemocultivos y la mortalidad, apreciándose diferencias significativas. Los casos de hemocultivos positivos a *Escherichia Coli* (n=22) fallecen en un 27,3% (n=6), a *Streptococcus pneumoniae* (n=15) en un 26,7% (n=4), con fungemia (n=4) en un 50% (n=2) y con anaerobios (n=3) en un 100% (n=3).

**Fig. 17. Microorganismos de hemocultivos y mortalidad**



Chi Cuadrado: 12,45,  $p=0,02$

#### IV.6.3 Escalas de gravedad, órganos con disfunción y mortalidad

La tabla XC refleja como el grupo de pacientes que fallecieron mostraron de forma significativa mayor gravedad clínica en el inicio de la SG o SS. En un 34,5 % el APACHE II era igual ó superior a 25, en un 38,2% el SOFA mayor o igual a 10 y el 25,6% tuvieron 2 o más órganos con disfunción.

**Tabla XC. Mortalidad, puntos de corte en escalas de gravedad y órganos con disfunción**

		N	$\bar{X} \pm DE$	p
<b>APACHE II*</b>	Vivos	116	24,1±6,4	<0,001
	Éxitus	34	<b>29,8±5,6</b>	
<b>SOFA**</b>	Vivos	116	8,9±2,9	<0,001
	Éxitus	34	<b>12,1±2,7</b>	
<b>Nº DO***</b>	Vivos	116	3,6±1,1	<0,001
	Éxitus	34	<b>4,6±1,6</b>	

\* $t=4,69$ ,  $p<0,001$ ; \*\* $t=5,52$ ,  $p<0,001$ ; \*\*\* $t=4,72$ ,  $p=0,007$

Los pacientes fallecidos fueron de mayor nivel de gravedad clínica tal como se expresa en la tabla XCI; la escala APACHE II 29,8 vs. 24,1 ( $t=4,69$ ,  $p<0,001$ ), escala SOFA 12,1 vs. 8,9 ( $t=5,52$ ,  $p<0,001$ ) y el número de órganos con disfunción 4,6 vs. 3,6 ( $t=4,72$ ,  $p=0,007$ ).

**Tabla XCI. Mortalidad, escalas de gravedad y órganos con disfunción**

		Vivo N (%)	Éxitus N (%)	TOTAL N (%)
<b>APACHE II*</b>	0-24	61 (92,4%)	5 (7,6%)	66 (44%)
	$\geq 25$	55 (65,5%)	29 (34,5%)	84 (56%)
<b>SOFA**</b>	0-9	69 (93,3%)	5 (6,7%)	74 (49,3%)
	$\geq 10$	47 (61,8%)	29 (38,2%)	76 (50,7%)
<b>Nº DO***</b>	0-2	17 (100%)	0 (0%)	17 (11,3%)
	$\geq 3$	99 (74,47%)	34 (25,6%)	133 (88,7%)

\* $\chi^2=15,312$ ,  $p<0,001$ ; \*\* $\chi^2=21,091$ ,  $p<0,001$ ; \*\*\* $\chi^2=5,995$ ,  $p=0,007$

La mortalidad de nuestra serie es menor que la esperada calculada por el APACHE II (22,7% vs. 53,79%). La diferencia de la mortalidad esperada entre los vivos y los fallecidos es significativa (49,86% vs. 67,22%,  $t=4,70$ ,  $p<0,001$ ) (tabla CXII)

**Tabla CXII. Mortalidad por APACHEII en vivos y fallecidos**

	N	Mortalidad esperada grupo	95% IC	P*
<b>Vivos</b>	116	49,86%	46,21-53,51	<0,001
<b>Éxitus</b>	34	67,22%	61,77-72,67	
<b>TOTAL</b>	150	<b>53,79%</b>	<b>50,5-57,09</b>	

\*  $t=4,70$ ,  $p<0,001$

#### IV.6.4 Mortalidad, medidas de resucitación y de soporte

Las Guías de Práctica Clínica de la SSC establecen la importancia de la adecuada actuación clínica con una serie de medidas ante un paciente crítico con sepsis grave y/o shock séptico en intervalos de tiempo ó “ventanas”, clasificadas según objetivos a conseguir [21].

**Tabla XCIII. Medidas resucitación inicial primeras seis horas**

Medidas Resucitación Inicial	Nº Casos indicados	Medida no realizada N (%)	Medida realizada N (%)
<b>Reposición con Volemia</b>	150	0 (0 %)	150 (100 %)
<b>Vasopresores IV</b>	129	0 (0 %)	129 (100 %)
<b>Hemocultivo previo antibiótico</b>	150	95 (63,33%)	55 (36,67%)
<b>Antibiótico IV</b>	150	0 (0 %)	150 (100 %)
<b>Solicitud Lactato</b>	150	2 (1,3 %)	148 (98,7 %)
<b>Medición de PVC</b>	150	30 (20%)	120 (80 %)
<b>SatO<sub>2</sub>vc&gt;70%</b>	150	48 (32%)	<b>102 (68 %)</b>
<b>Drenaje foco infeccioso</b>	39	0 (%)	39 (100 %)

Las tablas XCIII y XCIV muestran el porcentaje de cumplimentación de cada una de estas medidas y la valoración en relación a la “ventana” de realización.

Entre las actuaciones diagnósticas la medición en suero de lactato (grado de evidencia 1-B) se realizó en un 98,7% y en la ventana de tiempo adecuada en un 91%.

El hemocultivo se extrajo antes del antibiótico en el 36,67% (grado de evidencia 1C), pero el 32,67% antes de los 60 minutos desde el inicio de la sepsis grave o shock séptico.

Entre las actuaciones terapéuticas la antibioterapia de amplio espectro se indicó en el 100% en las primeras seis horas, pero solo el 84% de los pacientes lo recibió como tratamiento IV antes de los 60 minutos. El drenaje del foco infeccioso solo se cumplimentó en el periodo de tiempo adecuado en el 66,7%, la volemia de forma precoz, antes de los 30 minutos del inicio del cuadro clínico grave en el 84% y los vasopresores con noradrenalina o dopamina cuando estaba indicado, es decir los casos clínicos con shock séptico en el intervalo de la primera hora, en el 57,4%.

El porcentaje de medidas orientadas hacia los resultados clínicos tras la resucitación inicial, como es la continuidad de la fluidoterapia con valoración de la medición de PVC, se cumplió en un 80%, pero solo en el intervalo correcto de tiempo en el 66%. La monitorización de la saturación venosa central o mixta se cumplió en un 68%, pero solo el 47% en la ventana de tiempo adecuada.

**Tabla XCIV. Cumplimentación en tiempo de medidas resucitación inicial**

Medidas Resucitación Inicial	Casos indicados	No realizadas 1ª 6 horas N (%)	Cumplen por tiempo N (%)	No cumplen por tiempo N (%)
<b>Volemia</b> ≤ 30 min	150	0 (0 %)	126 (84 %)	24 (16 %)
<b>Vasopresores</b> ≤ 60 min	129	0 (0 %)	<b>74 (57,4 %)</b>	55 (42,60 %)
<b>Hemocultivo</b> ≤ 60 min	150	95 (63,33%)	<b>49 (32,67%)</b>	6 (4%)
<b>Antibiótico</b> ≤ 60 min	150	0 (0 %)	126 (84 %)	24 (16 %)
<b>Lactato</b> ≤ 6 horas	150	2 (1,3 %)	136 (90,7 %)	12 (8 %)
<b>Volemia y PVC</b> ≤ 6 h	150	30 (20%)	99 (66 %)	21 (14 %)
<b>SatO2vc</b> >70% ≤ 6 h	150	48 (32%)	<b>71 (47 %)</b>	31 (21 %)
<b>Indicac Drenaje</b> ≤ 6 h	39	0 (%)	<b>26 (66,7 %)</b>	13 (33,3 %)

La tabla XCV refleja la relación del grado de cumplimiento de las diferentes medidas de resucitación y la mortalidad. Destacando que los pacientes que son

monitorizados con una adecuada resucitación a través de la medida de la saturación venosa central o mixta la supervivencia fue más elevada (83,1% vs. 72,2%). De igual forma el drenaje del foco infeccioso en el intervalo de tiempo adecuado mejoró los resultados clínicos (7,7% vs. 23,1%), presentó menor porcentaje de fallecidos.

**Tabla XCV. Mortalidad y cumplimiento de las medidas de resucitación**

Cumplimiento Medidas resucitación		Vivo		Éxitus		p*
		N	%	N	%	
<b>Volemia</b> ≤ 30 min	Sí	98	77,8	28	22,2	ns
	No	18	75	6	<b>25</b>	
<b>Vasopresores</b> ≤ 60 min	Sí	52	70,3	22	29,7	ns
	No	44	80	11	<b>20</b>	
<b>Hemocultivo</b> ≤ 60 min	Sí	39	79,6	10	20,4	ns
	No	77	76,2	24	<b>23,8</b>	
<b>Antibiótico IV</b> ≤ 60 min	Sí	96	76,2	30	23,8	ns
	No	20	83,3	4	<b>16,7</b>	
<b>Lactato</b> ≤ 6 horas	Sí	103	75,7	33	24,3	ns
	No	13	92,9	1	<b>7,1</b>	
<b>PVC</b> ≤ 6 horas	Sí	76	76,8	23	23,2	ns
	No	40	78,4	11	<b>31,6</b>	
<b>SatO<sub>2</sub>vc&gt;70%</b> ≤ 6 horas	Sí	59	83,1	12	16,9	0,08
	No	57	72,2	22	<b>27,8</b>	
<b>Drenaje</b> ≤ 6 horas	Sí	24	92,3	2	7,7	ns
	No	10	76,9	3	<b>23,1</b>	

\*Chi cuadrado

La valoración de los pacientes con resultados microbiológicos positivo permitió observar que existe diferencia, aunque no significativa entre el tratamiento inicial con el antibiótico adecuado y la mortalidad 24,5% vs. 35,3%, tabla XCVI

Tabla XCVI. Antibioterapia inicial adecuada y mortalidad\*

Antibioterapia inicial adecuada	Vivo n=82, N (%)	Éxito n=29, N (%)
Si	71 (86,5%)	23 (79,3)
No	11 (14,5%)	6 (20,6%)

\*Chi cuadrado= 3,897; p=ns

En las Guías de Práctica Clínica de la SSC establece la importancia de las medidas de soporte en las primeras 24 horas tras inicio del cuadro séptico grave (tabla XCVII).

El tratamiento con esteroides a dosis de  $\leq 300$  mg de hidrocortisona si el shock séptico no respondió a terapia de fluidos y vasopresores (n=95) se cumple en el 78%; el control de la glucemia para mantener cifras  $\leq 150$  mg/dl se realizó en el 83%, sin valores detectados de hipoglucemia  $\leq 60$  mg/dl; el tratamiento con rhAPC lo recibieron 31 pacientes con sepsis grave y/o shock séptico con más de dos órganos con disfunción y evaluación clínica de alto riesgo de muerte, si bien en las primeras 24 horas en el 87,4%; por último, los pacientes con ventilación mecánica (n=90) los parámetros de funcionamiento fueron regulados para una presión plateau de  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O en el 87,4%.

Tabla XCVII. Cumplimiento de las medidas de soporte en ventana &lt; 24 horas

Medidas Estabilización 24 horas	Nº Casos	Cumplen N (%)	No cumplen N (%)
Presión Plateau en VM	90	70 (77,8%)	20 (22,2%)
Control de Glucemia	150	124 (82,7)	26 (17,3%)
Tratamiento con rhAPC	31	22 (70,9%)	9 (29,1%)
Tratamiento Hidrocortisona	95	83 (87,4%)	12 (12,6%)

La tabla XCVIII muestra como la mortalidad fue superior en los pacientes donde el porcentaje de cumplimiento de las medidas de estabilización hemodinámica se realizó más allá de las primeras 24 horas. Una ventilación mecánica protectora disminuyó de forma significativa la mortalidad (25,7% vs. 50%; chi cuadrado=4,281; p= 0,03).



Tabla XCVIII. Mortalidad y cumplimiento de las medidas soporte

Medidas de Soporte		Vivo		Éxitus		p*
		N	%	N	%	
<b>Pr Plateau</b>	Sí	52	74,3	18	25,7	0,03
≤30 cm H <sub>2</sub> O	No	10	50	10	<b>50</b>	
<b>Glucemia</b>	Si	97	78,2	27	21,8	ns
≤150mg/Dl	No	19	73,1	7	<b>26,9</b>	
<b>rhAPC</b>	Sí	17	77,3	5	22,7	ns
≤ 24 horas	No	6	66,7	3	<b>33,3</b>	
<b>Corticoides</b>	Sí	60	72,3	23	27,7	ns
≤ 24 horas	No	8	66,7	4	<b>33,3</b>	

\*Chi Cuadrado

Las tablas XCIX y C que expresan la cuantificación del cumplimiento al 100%, tanto de las medidas de resucitación como de soporte, manifiestan diferencias significativas en la mortalidad, 5% vs. 25% y 4% vs. 26%.

Tabla XCIX. Cumplimiento total medidas de resucitación y mortalidad

Medidas Resucitación en primeras 6 horas	Vivo n=116, N(%)	Éxitus n=34, N(%)	p*
<b>Completas ó 100%</b>	19 (95%)	1 (5%)	0,03
<b>Incompletas ≤ 100%</b>	97 (74,6%)	<b>33 (25,4%)</b>	

\*Chi Cuadrado= 4,1

Tabla C. Cumplimiento total medidas de soporte y mortalidad

Medidas Soporte primeras 24 horas	Vivo n=116, N (%)	Éxitus n=34, N(%)	p*
<b>Completas ó 100%</b>	24 (96%)	1 (4%)	0,008
<b>Incompletas ≤ 100%</b>	92 (74%)	<b>33 (26%)</b>	

\*Chi Cuadrado= 5,96

#### IV.6.5 Análisis multivariante y mortalidad

En este último apartado realizamos un análisis multivariante buscando relaciones entre la mortalidad y las variables que en el análisis bivariante mostraban diferencias significativas.

En las dos tablas siguientes se reflejan los resultados de un modelo de regresión logística cuya variable dependiente fue la mortalidad a los 28 días y como independientes la escala APACHEII con un punto de corte en 25, la escala SOFA con 10 como punto de corte, 3 o más órganos con disfunción, antecedentes de inmunosupresión, valores de INR superiores a 1,20, valores de Hb inferiores a 10,8 g/dl, y valores de resistencia a APC inferiores 3 (tabla CI). No se ha analizado en el análisis multivariante el consumo de la proteína C en cuanto la muestra de pacientes se reduce secundariamente al retirar los sujetos que habían recibido de forma concomitante tratamiento rhAPC.

En la tabla CII se observa la clasificación de los pacientes estudiados de acuerdo con el modelo de regresión.

**CI. Modelo logístico para la mortalidad en la SG y SS**

	<b>Coefficiente Beta</b>	<b>E.T.*</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Significación</b>
<b>APACHEII<math>\geq</math>25</b>	1,068	0,62	2,91	0,86-9,79	0,084
<b>SOFA <math>\geq</math> 10</b>	2,13	0,66	8,41	2,3-30,5	<b>0,001</b>
<b>Órganos disfunción<math>\geq</math>3</b>	1,43	0,64	4,17	1,9-14,5	<b>0,025</b>
<b>Inmunosupresión</b>	1,94	0,93	6,96	1,11-43,5	<b>0,03</b>
<b>INR <math>\geq</math>1,24</b>	1,02	0,54	2,77	0,95-8,08	<b>0,06</b>
<b>Hemoglobina <math>\geq</math> 10,8</b>	1,64	0,62	5,15	1,53-17,44	<b>0,008</b>
<b>Resistencia APC <math>\geq</math>3</b>	1,31	0,55	6,96	1,1-9,2	<b>0,042</b>
<b>Constante</b>	-6,96	1,24	0,001		<0,001

(\*) *error estándar*

Nuestro modelo tiene una especificidad elevada del 93% (sujetos vivos), con una sensibilidad del 62% (sujetos fallecidos).

**Tabla CII. Tabla de clasificación según modelo logístico**

	GRUPO PRONÓSTICADO		
	Éxito	Vivo	Porcentaje
<b>Éxito</b>	21 pac.	13 pac.	<b>61,8%</b>
<b>Vivo</b>	8 pac.	105 pac.	<b>92,9%</b>
<b>Total</b>	29 pac.	118 pac.	<b>85,7%</b>

## **V. DISCUSIÓN**

### V.1. Características generales de de la serie estudiada.

Este trabajo se ha realizado en una muestra de 150 pacientes ingresados en la UCI del Hospital Virgen de la Victoria. La presentación clínica en 24 pacientes fue de SG (16%) y en 126 pacientes de SS (84%) tabla XVI.

La mayoría de nuestros pacientes tenían antecedentes clínicos previos al cuadro séptico; la presencia de uno o dos antecedentes previos fue lo más frecuente (36% y 31,3%) y, tan sólo el 14% de todos nuestros pacientes no presentaron ningún antecedente previo (tabla XXI). La edad media de este grupo de pacientes fue de 58,93 años con un amplio rango, desde los 14 a los 85 años. Ha predominado la HTA con una presentación del 40,7% en nuestra serie, seguido de DM con 19,3%, enfermedad oncológica con un 16% y finalmente cardiopatía en un 15,3% (tabla XX).

En el estudio EPIC II (Extended Prevalence of Infection in Intensive Care) donde fueron incluidos 13.796 pacientes infectados de 1.265 UCIs de 73 países de Europa [121], establecieron por orden las siguientes comorbilidades como factores independientemente asociados con un mayor riesgo de muerte, el cáncer, la insuficiencia cardíaca, la inmunosupresión y cirrosis.

En el análisis multivariante realizado en nuestra serie, la inmunosupresión mostró una gran asociación con el riesgo de mortalidad a los 28 días (20,6% vs. 6,9%, OR de 6,96; 95% IC: 1,11-43,5;  $p=0,03$ ) tabla CI.

A lo largo de las últimas décadas, la prevalencia de la inmunodeficiencia ha aumentado notablemente en el medio hospitalario, debido fundamentalmente a cuatro factores: la diseminación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el éxito de los programas de trasplante de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos, la existencia de numerosos pacientes oncológicos tratados con quimioterapia antitumoral y el cada vez más amplio uso de tratamientos biológicos para el control de las enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, psoriasis, etc.

A pesar de que se han producido notables avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento, las infecciones en los inmunodeprimidos son una causa importante de morbimortalidad, de prolongación de estancia y del aumento del gasto sanitario. Además, el manejo de estos pacientes se complica debido a las alteraciones de las

manifestaciones clínicas de la infección, al aumentar el espectro de patógenos causantes, aspecto a considerar tanto en el diagnóstico como en el tratamiento antimicrobiano empírico [120]

Blanco y cols. [16] en un estudio español multicéntrico sobre 311 episodios de SG, un 14,5% ocurrió en pacientes con alguna forma de inmunosupresión. En nuestro estudio llegó al 10% (n=15), tabla XX.

A pesar de la frecuencia, existen escasas recomendaciones específicas sobre el manejo de la SG en pacientes inmunodeprimidos, pues éstos enfermos han sido excluidos sistemáticamente de los estudios que durante los últimos años han permitido tener evidencias de gran relevancia clínica en este terreno [120,122]

El antecedentes de enfermedad hepática, que incluyó cirrosis hepática, hipertensión portal con episodios de sangrado gastrointestinal, fallo hepático o encefalopatía, también se ha asociado con peor pronóstico de forma significativa en nuestro grupo de estudio; de los 34 pacientes fallecidos la presentó el 11,8% y de los vivos el 1,2%;  $p=0,024$  (tabla LXXXVIII).

Del total de nuestros pacientes sépticos predominó el sexo masculino con un 60% (tabla XVII), coincidiendo con otros estudios multicéntricos como el EPICII [121], en el que el 62,3% fueron hombres y el estudio Sepsis Occurrence in Acutely III Patients (SOAP) donde participaron 189 UCI de 24 países europeos [28], donde representaban el 62%.

Las infecciones del tracto respiratorio y abdominal han sido los focos origen de infección más frecuente en los pacientes gravemente enfermos [15, 17, 28, 123, 124] en nuestra serie representaron el 82,4% de los 34 pacientes fallecidos (tabla LXXXIX). Adrie y cols. también lo asociaron con una mayor carga de trabajo y aumento de costes en comparación a otras infecciones [125].

La tabla XXII describe como las infecciones mas frecuente fueron aquellas de origen pulmonar con un 38%, seguidas por un 30% de las de origen abdominal. Nuestros datos que concuerdan con otros muchos estudios multicéntricos internacionales como el estudio SOAP, al ingreso el 68% de los pacientes sépticos tenían infecciones respiratorias y el 22% abdominales, [28]. Del mismo modo, el

estudio realizado con 5.878 pacientes en Australia y Nueva Zelanda mostró que la localización más frecuente era el tracto respiratorio con un 50% y seguido de las de origen abdominal con un 19% de los episodios [15].

Aunque las infecciones respiratorias son más comunes, varios estudios han sugerido que las infecciones abdominales puede ser más graves [17, 126]. En el presente estudio en los pacientes con SG el 16,7% era de origen abdominal vs. el 41,7% de origen respiratorio, mientras que los pacientes diagnosticados de SS era superior las infecciones respiratorias respecto las abdominales, pero sólo con cinco puntos de diferencia (37,2% vs. 32,5%).

Las tasas de mortalidad fueron significativamente superiores en los pacientes diagnosticados de infecciones respiratorias (tabla LXXXIX); de los 34 pacientes sépticos fallecidos el 55,9% eran de origen respiratorio (Chi cuadrado 15,208;  $p=0,019$ ).

Si bien los hemocultivos siguen siendo el patrón de referencia en la detección de infecciones en pacientes con sepsis sin embargo, presentan una serie de limitaciones. Como son la demora en la identificación microbiológica y sensibilidad a los antibióticos, los resultados de los cultivos convencionales no están disponibles hasta las 48-72 horas, si la infección está producida por microorganismos intracelulares los hemocultivos suelen ser negativos y además, la sensibilidad de los hemocultivos disminuye cuando se extraen tras el inicio del tratamiento antibiótico [127-128]. En nuestro estudio los hemocultivos extraídos con posterioridad a la administración de antibióticos y/o antifúngicos fueron negativos en un 53,6% vs. el 36,4% de los que se realizaron con anterioridad, siendo esta diferencia significativa  $p=0,03$ , tabla XXIV.

El aislamiento de los gérmenes causantes proviene de distintos focos y por tanto de diversas muestras clínicas; la positividad de hemocultivos con bacteriemia, es la situación más representativa del cuadro séptico. El 50% de los pacientes con sepsis grave presentaron bacteriemia documentada [129]; la tabla XXIV refleja la positividad de los hemocultivos, un 53,2% ( $n=74$ ) del total de los 139 pacientes a los que se realizó.

Casi la totalidad de los pacientes con bacteriemia cumplen criterios de sepsis; esto unido al hecho de la dificultad para la obtención de muestras, hace que a efectos de

analizar la etiología de la sepsis, se tome como referente general los datos procedentes del análisis etiológico de las bacteriemias.

En las últimas décadas se ha producido un profundo cambio en la epidemiología de las bacteriemias. Este cambio se debe a los avances médicos, al desarrollo de resistencias a los antimicrobianos, lo que ha motivado un aumento en la incidencia tanto en nuestro país como en Europa y EEUU [3, 25], así como a variaciones en la epidemiología microbiana. Muchos de los estudios sobre infecciones en UCI son internacionales y revelan que existen diferencias importantes en los resultados en función de las regiones geográficas, las comparaciones entre distintos continentes o países, los cuales deben ser interpretados con cautela; es evidente que hay grandes diferencias en los sistemas de salud, instalaciones de UCI y en las políticas regionales para el manejo de las enfermedades infecciosas.

Aunque los estudios han sugerido una incidencia cada vez mayor de MOGP [130] en el estudio SOAP mostró una frecuencia similar de MOGP y MOGN [28]. En el estudio EPICII realizado en países de Europa, los MOGN fueron aislados con mayor frecuencia que los MOGP (62% vs 47%). En nuestro estudio los resultados de los hemocultivos positivos (n=74) han sido similares, un 52,71% fueron debido a MOGN y un 41,89% a MOGP, tabla XX.

Los patrones de los organismos infecciosos en el estudio SOAP [28] fueron en primer lugar *S. Aureus*, *Pseudomonas*, *Enterobacterias* (sobre todo *E. coli*) y hongos. En el estudio EPICII [121] fueron por orden *S. aureus*, enterobacterias (sobre todo *E. coli*) y hongos. Rodríguez y cols. [131] de una serie de 194 casos consecutivos de SG ingresados en UCIs de nuestro país el 37% tuvieron una confirmación microbiológica. Los gérmenes más frecuentes aislados fueron: polimicrobianos (22%), *S. pneumoniae* (17%), *E.coli* (12%), *S. Aureus* (8%) y *C. albicans* (3%). Nuestra serie los microorganismos responsables más frecuentes fueron sin embargo en este orden: *E. coli* (20 casos) seguido de *S. pneumoniae* con 12 casos y *S aureus* con otros 10 casos.

Se han descrito etiologías concretas relacionadas con peor pronóstico; en algunos estudios se atribuye a la mayor frecuencia con que ciertos patógenos son tratados de forma indebida y en otros, a que la mortalidad asociada a la etiología se describe



independiente del tratamiento adecuado, debido probablemente a los factores virulentos del patógeno y a la respuesta inflamatoria que se produce en el huésped [132].

Comparando las bacteriemias producidas por MOGP con las producidas por MOGN, estas últimas podrían asociarse con mayor morbilidad y mortalidad [133, 134].

El *S. aureus*, los bacilos gram negativos resistentes a los antimicrobianos y *Candida spp* son los patógenos relacionados en múltiples estudios, con peor pronóstico y por tanto, considerados en general con un riesgo asociado, de hasta tres veces más en la mortalidad [135-137]. El *S. aureus* se asocia con una mortalidad del 24-43%; diferentes estudios señalan este riesgo potencial con el desarrollo de endocarditis y de focos a distancia. La incidencia de *S. aureus* y sus complicaciones han aumentado en los últimos años, por el aumento de procedimientos invasivos, de pacientes inmunodeprimidos y de cepas resistentes a los antibióticos disponibles [136].

En el estudio SOAP [28] los *Staphylococcus* (especialmente la *S. aureus* meticilina resistente), *Pseudomonas* y *C. albicans* se asociaron a una mayor mortalidad y, el *S. pneumoniae* con una menor tasa de mortalidad en la UCI.

En nuestra serie la mortalidad de los pacientes en los que se aislaron MOGP fue superior que los casos con MOGN (29% vs. 23%), Fig. 16. La mortalidad de los casos con hemocultivo positivo a *E.coli* fue similar a los de *S. pneumoniae* (27,3% vs. 26,7%). Los 3 casos donde se aislaron anaerobios fallecieron en su totalidad. Los gérmenes responsables fueron *Clostridium spp* y *Klyvera ascorbata*, siendo superior a lo descrito en otros estudios [28,138], Fig. 17.

Entre las fungemias, la especie aislada con más frecuencia fue *C. albicans*. Últimamente, se describen infecciones por otras especies con aumento de resistencia frente a determinados antifúngicos y mayor mortalidad. Inciden más frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas, VIH avanzado o receptores de trasplante.

Desde el inicio de la década de los 80, se ha producido un enorme incremento de las fungemias en los hospitales, constituyendo en la actualidad del 10% al 15% de las infecciones graves sépticas. En un estudio prospectivo sobre fungemias hospitalarias realizado en nuestro país la tasa de mortalidad fue del 49,6%, semejante a la publicada por otros autores que encuentran que el aislamiento en sangre del hongo fue un factor

independiente asociado a la mortalidad [137]. En los pacientes estudiados en el 5,4% de los hemocultivos positivos se aislaron hongos tabla XX; 4 casos de fungemia fueron debidos a *C. albicans* con una mortalidad del 50%, (Fig.16, 17).

Los pacientes estudiados estaban gravemente enfermos. Queda reflejado en el número de órganos con fracaso en su función, 100% tenían dos o más órganos afectados y un 88,7% tres o más. La gravedad fue confirmada con una escala pronóstica de gravedad alta como fue el APACHE II (media =  $25,48 \pm 6,72$ ) y, por una gran disfunción orgánica determinada mediante la escala SOFA (media =  $9,7 \pm 3,19$ ).

Al igual que un gran numero de patologías, la infección es únicamente un factor de agresión, relativamente independiente de la repercusión que ésta tendrá en el paciente. *“No son las enfermedades las que matan a las personas, sino la repercusión que estas tienen sobre el conjunto del organismo y sus funciones” (W. Osler - siglo XIX).*

La existencia de sistemas de evaluación de la gravedad han sido aceptados a nivel mundial como herramientas de gestión y control de calidad asistencial, y como mecanismos de estratificación de los pacientes para establecer rangos de gravedad, permitiendo establecer aproximaciones en el pronóstico de los pacientes críticos [33, 139].

Estas son usadas de modo generalizado para la realización de controles de calidad asistencial internos y entre diferentes instituciones, mediante la comparación entre la mortalidad predicha para el nivel de gravedad de los pacientes y la mortalidad real (relación estandarizada de mortalidad). La mortalidad real de nuestra serie fue aproximadamente la mitad de la calculada por el APACHE II (22,7% vs. al 53,79%).

El APACHE II es actualmente el sistema de estratificación de gravedad más utilizado internacionalmente y sirve como patrón a la hora de realizar comparaciones entre distintos centros sanitarios o entre diferentes países, lo que permite la realización de estudios multicéntricos con las garantías suficientes de similitud en la población estudiada [139].

Sin embargo, el APACHE II no es un sistema predictor perfecto, Escarce y cols. [140] comprobaron la asociación independiente entre el origen del ingreso y la mortalidad, siendo el APACHE II un buen predictor en los pacientes ingresados

directamente desde urgencias, pero infravalora los pacientes ingresados desde planta o que proceden de otros hospitales.

Nuestros pacientes sépticos fallecidos tuvieron valores de la escala de gravedad APACHE II significativamente mayores que los casos de no éxitos,  $28,8 \pm 5,6$  vs.  $24,1 \pm 6,4$ ;  $p < 0,001$  (tabla XC).

Con la escala SOFA identificamos disfunción o fracaso de órganos fundamentales como consecuencia de la sepsis. A pesar de esta subjetividad inicial, la calibración de SOFA es correcta y se ajusta adecuadamente a la evolución posterior del paciente como se demostró en un estudio internacional y multicéntrico con 1449 pacientes [34].

A pesar de que el SOFA fue diseñado como un “descriptor” de la afectación evolutiva de la sepsis en el organismo, actualmente es aplicado frecuentemente como “predictor” evolutivo y de mortalidad. Así, la mortalidad observada es directamente proporcional a la puntuación obtenida, desde un 8 % con 2-3 puntos SOFA hasta prácticamente el 100 % si se superan los 12 puntos. La tabla XC muestra que los fallecidos tuvieron valores de la escala SOFA significativamente mayores que los supervivientes,  $12,1 \pm 2,7$  vs.  $8,9 \pm 2,9$ ;  $p < 0,001$  (tabla XC).

Ferreira et al apreciaron correlación entre el incremento de la escala de SOFA en las primeras 48 horas y la mortalidad (OR 1,52) [141]. En nuestro estudio, la evolución hacia fallo multiorgánico, estimado mediante la escala SOFA, en los fallecidos fue mayor con tendencia a ser significativa respecto al grupo que sobrevivió, (12,9 vs. 9,2;  $p = 0,002$ ) al igual que con el score APACHE II.

La aplicación evolutiva de SOFA, permite hacer un seguimiento de la afectación orgánica del paciente y valorar la respuesta a las medidas terapéuticas aplicadas [141]. Igualmente Ferreira et al [141] comprobaron como el incremento en la puntuación SOFA en las primeras 48 horas, reflejaba mala respuesta al tratamiento inicial y predecía la mortalidad (OR 1,52). Del mismo modo, la puntuación máxima en la escala SOFA obtenida por un paciente durante su estancia en UCI, es igualmente reflejo de un deterioro funcional multiorgánico claramente relacionado con la mortalidad. Con puntuaciones máximas SOFA durante la estancia en UCI mayores de 15 se corresponde con una mortalidad superior al 90%, con una sensibilidad del 30,7 %, una especificidad

del 98,9% y una correcta clasificación del 84,2% [142]. En nuestro estudio los pacientes con valores de SOFA inferiores a 9 fallecieron en el 6,7% en cambio, los que tuvieron una puntuación igual o superior a 10 tuvieron una mortalidad del 38,2%;  $p < 0,001$  (tabla XCI).

En el estudio SOAP [28] la relación de la mortalidad con el número de disfunción orgánica, con uno, dos, tres o más órganos fueron del 7%, 27%, 46% y 72% respectivamente. Nuestros pacientes con tres o más órganos disfuncionantes fallecieron en un 25,6%, todos los pacientes con 2 o menos sobrevivieron (tabla XCI).

En la tabla CI mediante el análisis multivariante realizado en nuestra serie tanto la escala SOFA (OR 8,41, 95% IC: 2,3-30,5;  $p = 0,001$ ), como la escala APACHEII (OR 2,91; 95%IC: 0,86-9,79;  $p = 0,084$ ) y el número de órganos con disfunción (OR 4,17, 95% IC: 1,9-14,5;  $p = 0,0025$ ) se asociaron con una mayor mortalidad a los 28 días. Estos factores predictores de mortalidad concuerdan con los análisis multivariantes de otros estudios [28, 121].

La tabla XLII muestra la estancia media de nuestros pacientes en la UCI siendo de 10,45 días, con un 95% de IC entre 8,65 y 12,25 días. La estancia hospitalaria fue de 30,9 días (95%IC 26,37-35,43). Ambas cifras han sido superiores al estudio de Ferrer y cols. [208] que tuvieron una estancia media en la UCI de 7,7 días (95%IC: 4,0-15,9) y, una estancia hospitalaria de 22,8 días (95%IC: 13,3-41,4) y, el estudio SOAP [28] cuya estancia media en UCI fue de 6,9 días (3,1-15) y la hospitalaria de 17,8 días (8,0-38,2).

## **V.2 Monitorizar biomarcadores de coagulación, inflamatorios, infección, nutricionales y perfil anémico en pacientes con SG o SS.**

La respuesta del organismo frente a un cuadro séptico es una cascada muy compleja que implica la activación de mecanismos de defensa, que incluyen procesos inflamatorios y anti-inflamatorias, reacciones humorales y celulares, apoptosis y alteraciones en la coagulación [7]. El diagnóstico de la sepsis y la evaluación de su severidad se complican por la naturaleza variable y no específica de los signos y síntomas de sepsis [1]. Sin embargo, el diagnóstico precoz y la estratificación de la gravedad de la sepsis son muy importantes, aumentando la posibilidad de iniciar un tratamiento oportuno y específico [143].

Un marcador en la sepsis sólo es útil si añade certeza el juicio clínico. Idealmente, un marcador de sepsis o infección debería cubrir las siguientes expectativas: a) acortar el tiempo y aumentar la calidad del diagnóstico; b) facilitar la diferenciación entre causas infecciosas y no infecciosas de la inflamación y la disfunción de órganos asociada; c) permitir la diferenciación entre infecciones virales y bacterianas, y d) reflejar la eficacia del tratamiento antimicrobiano y las otras medidas de soporte [113]. Siendo así capaz de estratificar el riesgo de los pacientes, establecer el pronóstico y facilitar decisiones terapéuticas [144].

Como hemos visto la sepsis es un estado claramente asociado con la activación de las cascadas inflamatorias y de coagulación, estas modificaciones humorales y citológicas que se producen son medibles y cuantificables y, por ello, solubles pueden ser considerados marcadores y/o mediadores de la respuesta del huésped [7, 144]. La detección de biomarcadores es un hecho que promete transformar el síndrome fisiológico “sepsis” en una cascada de trastornos bioquímicos identificables por el clínico, que podría dirigir la toma de decisiones, y, por tanto, mejorar el pronóstico de los pacientes.

La importancia de un biomarcador depende del grado en que añade información a los datos clínicos disponibles. Sin embargo, el papel exacto de los biomarcadores en el manejo de los pacientes sépticos aún no está definido [12]. Hasta ahora no existe ningún estudio prospectivo que apoye la utilización de un solo marcador como “gold standard”.

Se ha propuesto más de 100 moléculas distintas como marcadores biológicos de sepsis, muchos más que en otros procesos patológicos, y sigue existiendo una búsqueda continua de biomarcadores de sepsis. Esta diferencia está relacionada con la compleja fisiopatología de la sepsis, que no solo involucra muchos mediadores de la inflamación, sino también otros mecanismos fisiopatológicos. Además, el carácter sistémico de la sepsis y el gran número de tipos de células, tejidos y órganos que ampliar el número de candidatos biomarcadores potenciales, frente a los procesos de las enfermedades que involucran a los órganos individuales o son más localizadas.

Pero las diferencias de respuesta del organismo a diferentes infecciones, la corta vida media de algunos marcadores, la existencia de factores inhibidores de estas sustancias o el alto coste que conlleva su análisis son algunos de los factores que han

hecho que muchas de estas moléculas no hayan pasado del plano de la investigación clínica o hayan tenido una pobre implantación en la práctica clínica diaria.

Los parámetros estudiados en nuestra serie están relacionados con pronóstico de los pacientes con SG y SS, los hemos intentado clasificar de acuerdo con su papel fisiopatológico en la sepsis.

A nivel de los biomarcadores relacionados con alteraciones en la coagulación, nos encontramos con la ATIII que tiene como principal diana a la trombina, pero también inhibe al F Xa, F IXa, F XIa y F XIIa. Mesters y cols. vieron como los niveles plasmáticos en la sepsis están disminuidos debido a una combinación de consumo, degradación por la elastasa de los neutrófilos activados y síntesis hepática disminuida [145]. En nuestra serie se ha confirmado en los 148 pacientes estudiados a los que se realizó la determinación de ATII dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de SG o SS, el 67,6% (n=100) tuvieron déficit de ATIII, el resto 32,4% (n=48) tuvieron valores superiores al valor de referencia (> 75%), tabla XXVII.

Además la función de la ATIII puede estar disminuida debido a la no disponibilidad de glicosaminoglicanos (heparan sulfato), los cuales actúan como cofactores fisiológicos heparin-like de la ATIII. Bajo la influencia de las citocinas, la síntesis de glicosaminoglicanos presentes en la superficie de las células endoteliales puede estar reducida, disminuyendo la potencia inhibitoria de la ATIII [145].

Sakr y cols. [146] demostraron que los niveles bajos de ATII eran considerablemente menores en los fallecidos a las dos semanas tras el ingreso en UCI. Nuestros resultados presentan mayor disminución de ATIII de forma significativa en los pacientes sépticos que murieron a los 28 días, (57,72% vs. 68,33%,  $p=0,012$ , tabla LXXVII.) Sin embargo a pesar de niveles más bajos de antitrombina en los fallecidos que en los vivos, Pettila y cols. [147, 148] no asociaron con un aumento del riesgo de muerte en el análisis final multivariante, tras ajustarlas con estado inicial, la gravedad de la enfermedad y el grado de disfunción/fallo orgánico. En nuestro caso tampoco se asoció al aumento de riesgo de muerte en el análisis multivariante, al incorporarlo junto a otras variables independientes significativas como la gravedad de la enfermedad, grado de disfunción orgánica, estado previo de inmunosupresión, consumo de la APC, reducción de hemoglobina y prolongación del INR (tabla CI).

La proteína S, cofactor de la APC, también disminuye por su unión excesiva a una proteína reguladora del complemento (C4bBP), que se encuentra aumentada en estados inflamatorios. En nuestra serie el 52,7% (n=79) tuvieron déficit de proteína S, considerando como normal valores superiores al 60% (tabla XXVII).

Brunkhorst, Heuer y cols. demostraron la disminución de los niveles de la proteína S en los pacientes sépticos se asocia con un aumento de la mortalidad [145,149]. En nuestra serie sin embargo, las diferencias en los valores obtenidos en el grupo de fallecidos y supervivientes no mostraron diferencias significativas, pese a tener valores inferiores los éxitos (54,99% vs. 59,75%; p=ns, tabla LXXVII).

Alteraciones en la coagulación con relevancia clínica está presente del 50-70% de los pacientes con infección severa o sepsis [58, 145, 150]. Se le atribuye a un consumo de factores pero también a síntesis disminuida, debido a anormal función hepática, deficiencia de la vitamina K o pérdidas de proteínas coagulativas en los casos de sangrados masivos. En nuestros pacientes el 52% (n=78) tenían el tiempo de protrombina alargado (valor de referencia del INR 0.90-1.24) y el 38,7% (n=58) el TTPA prolongado (valores de referencia <35 segundos), tabla XXVII.

Nuestros parámetros de coagulación estaban más alterados de forma significativa en los pacientes fallecidos; el INR de fallecidos en 1,46 vs. 1,20 en los vivos con p=0,008 y el TTPA de los fallecidos en 39,36 seg. vs. 34,36 seg. en los pacientes que sobrevivieron con p= 0,05, tabla LXXVII.

En la sepsis las plaquetas están disminuidas. Esto parece contradictorio ya que los altos niveles de citocinas proinflamatorias, como TNF $\alpha$  e IL6, y las altas concentraciones de trombopoyetina circulante podrían estimular la trombopoyesis medular. Sin embargo, en un número importante de pacientes con sepsis puede ocurrir una marcada hemofagocitosis, la cual consiste en una fagocitosis activa de los megacariocitos y otras células hematopoyéticas por los monocitos y macrófagos, hipotéticamente debido a su estimulación por los altos niveles de factor estimulante de colonias macrofágicas en la sepsis [145,151, 152]. La incidencia de trombopenia (recuento de plaquetas inferior a  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) en pacientes médicos críticamente enfermos es del 35% al 50%. El 51,3% de nuestros pacientes (n=77) mostraban un recuento plaquetario menor de  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ , tabla XXVII.



La trombopenia se correlaciona con fuerza con los marcadores de generación de trombina, debido a que la agregación plaquetaria inducida por la trombina es el principal mecanismo responsable de su consumo. Una única determinación no es útil ya que el recuento de plaquetas inicial puede permanecer en rango normal ( $150-400 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Una caída brusca, aunque se mantenga en rango normal, puede indicar generación activa de trombina; de la misma manera un recuento estable de plaquetas sugiere que la formación de trombina ha cesado.

Zakynthinos y cols. estudiaron que la sepsis es un factor de riesgo para el desarrollo de trombopenia y la severidad de la sepsis se correlaciona con el descenso del recuento plaquetario [151]. El recuento plaquetario fue menor en nuestro grupo de pacientes, sin ser significativa la diferencia en los pacientes fallecidos  $166,79 \times 10^3/\mu\text{L}$  vs.  $191,26 \times 10^3/\mu\text{L}$  en los supervivientes, con  $p=\text{ns}$ , tabla LXXVII.

La alteración de la coagulación en la sepsis se caracteriza por una activación de la coagulación, que si es lo suficientemente intenso se presenta como CID. El 50-70% de los pacientes con sepsis presentan alteraciones en la coagulación clínicamente relevantes y el 35% de los mismos reúnen criterios de CID según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) [145,153]; es un síndrome clínico-patológico adquirido que se caracteriza por la activación intravascular generalizada de la coagulación que puede dar lugar a una disfunción orgánica [153]. La ISTH ha recomendado el uso de un sistema de puntuación para el diagnóstico de CID en el que se incluyen el tiempo de protrombina INR, TTPA, número de plaquetas, fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina DD [153]. Según varios estudios existe una fuerte correlación entre una puntuación alta y la mortalidad. La CID ha demostrado ser un predictor independiente de fallo orgánico y mortalidad en pacientes con sepsis. Levi y cols. [153], en una serie consecutiva de pacientes con SG, la mortalidad de los pacientes con CID fue del 43%, comparada con el 27% de los pacientes sin CID, también se relacionó la severidad de la coagulopatía con la mortalidad.

Entre los parámetros de respuesta celular se determinaron los leucocitos totales, que desde la Conferencia de Consenso de 1991 y más tarde la del 2001, [7] el recuento de leucocitos mayor de  $12000 \text{ mm}^3$  o menor de  $4000 \text{ por mm}^3$  es uno de los criterios de SIRS.



La sepsis se caracteriza por la estimulación de la médula ósea, y fundamentalmente de la actividad de los neutrófilos. Ello se produce, en parte, por la acción de los mediadores liberados por los macrófagos. Los neutrófilos, al igual que las células del sistema monocito-macrófago, producen diversas sustancias, como citocinas, radicales libres o proteasas, que tienen capacidad para destruir las bacterias, interviniendo en el desencadenamiento del SRIS [154].

Una de las características de la sepsis es la adhesión de los neutrófilos al endotelio, los cuales ocasionan lesiones microvasculares, aumento de la permeabilidad vascular, oclusión de las vénulas postcapilares y finalmente isquemia tisular. Este proceso, cuando ocurre de modo controlado y localizado, puede ser de utilidad para evitar la diseminación de la infección, pero cuando ocurre de un modo descontrolado y generalizado es claramente perjudicial, ya que provoca isquemia en todo el organismo y disfunción multiorgánica.

La apoptosis juega un papel en la terminación de la respuesta inflamatoria. La apoptosis de los neutrófilos se encuentra inhibida en la sepsis puede asociarse con una excesiva prolongación de la respuesta inflamatoria y con daño celular [154].

Por otra parte, también se ha observado en la sepsis, especialmente en las fases avanzadas, una pérdida de la actividad funcional de los neutrófilos, de modo que sus propiedades microbidas quedan disminuidas [155].

En la tabla LXXVIII vemos que los pacientes fallecidos tuvieron de forma significativa mayor recuento leucocitario  $21,34 \times 10^3/\mu\text{L}$  vs.  $15,05 \times 10^3/\mu\text{L}$  de los supervivientes;  $p=0,008$ .

Las sepsis más fulminantes presentan leucopenia, que es un signo de mal pronóstico [155]. Aunque en nuestro estudio como se aprecia en la tabla XXIX, sobrevivieron el 80% ( $n=8$ ) de los que pacientes que tuvieron valores inferiores a  $4 \times 10^3/\mu\text{L}$  (6,7%; 10 pacientes).

Los eosinófilos normalmente representan el 1% al 3% de los leucocitos de sangre periférica, con rango normal es de  $0,04-0,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ . La eosinopenia inicial en las infecciones agudas puede ser atribuido a la migración de los eosinófilos al sitio

inflamatorio en sí, presumiblemente por sustancias quimiotácticas como C5a y fibrina que son liberadas durante la inflamación aguda [156].

El estudio de Abidi y cols. [157] concluyen que la eosinopenia al ingreso en la UCI puede ser un buen marcador para el diagnóstico de sepsis. En los pacientes con trauma, sin embargo, Dipiro y sus colegas encontraron un alto número de eosinófilos [158], este aumento fue estimulado por IL-4 e IL-5 que activan los linfocitos T-helper tipo 2 en respuesta a la sepsis después de una lesión traumática.

En nuestra serie estudiada (tabla XXIX) tanto en los vivos como los fallecidos la media del valor absoluto de los eosinófilos estuvo dentro del rango de normalidad y no hubo diferencias significativas entre ambos grupos ( $0,21 \times 10^3/\mu\text{L}$  vs.  $0,23 \times 10^3/\mu\text{L}$ ;  $p = \text{ns}$ ).

En cambio Adibi y cols. [157] sugieren la posibilidad de utilizar el recuento de eosinófilos al ingreso como un marcador pronóstico de mortalidad en la UCI médica, la mediana del recuento de eosinófilos fue significativamente diferente en los sobrevivientes  $30 \text{ células} / \text{mm}^3$ ; y no sobrevivientes  $0 \text{ células} / \text{mm}^3$ ,  $p = 0,004$ ).

El descubrimiento de los mediadores inflamatorios y no solo de los microorganismos invasores desempeñan un papel importante en la sepsis ha abierto una puerta a la investigación de los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación y, por tanto a su mejor entendimiento.

La PCR se trata de una proteína de fase aguda liberada por las células hepáticas tras su estimulación por mediadores de la inflamación, como las interleucinas (IL6, IL8). Su pico máximo se alcanza en plasma alrededor de las 48 horas del comienzo del proceso. Sus valores plasmáticos pueden permanecer elevados incluso días tras la eliminación del foco infeccioso y se incrementa en distintas enfermedades no infecciosas.

La cinética lenta de este marcador, tanto en su elevación tras la agresión, como en la disminución, si la evolución es favorable, afectan de forma negativa a su capacidad pronóstica. Asimismo tiene un pobre valor predictivo negativo y no se ha evidenciado potencia como marcador de gravedad. En este sentido, distintos estudios arrojan resultados discordantes. En pacientes no críticos, concentraciones elevadas de PCR ( $>10 \text{ mg/dl}$ ), se asociaron a mayor mortalidad, necesidad de ventilación mecánica e

ingreso hospitalario prolongado [159]. En pacientes críticos, muchos estudios no han podido demostrar una correlación de PCR al ingreso y la supervivencia de los pacientes. Castelli y cols. [160] concluyeron que la PCR no es útil para evaluar la evolución de SG y SS, o las complicaciones sépticas en pacientes con trauma o postcirugía.

Nuestras determinaciones de PCR no se correlacionan con la mortalidad, fueron algo superiores en los fallecidos 204 mg/l vs. 188 mg/l pero sin ser significativa esta diferencia (tabla LXIV).

Sin embargo, Lobo y cols. [161] han relacionado la concentración al ingreso en UCI con la supervivencia de los enfermos y con riesgo de disfunción de órganos. En pacientes que fallecieron se encontraron concentraciones significativamente más elevadas (mediana 15,1 mg/dl vs. 8,5 mg/dl), y tanto el riesgo relativo de muerte como la tasa de mortalidad aumentaron a medida que se incrementaron las concentraciones de PCR al ingreso [162].

Por otra parte, la determinación seriada de la PCR puede ser un marcador de la evolución del proceso patológico y respuesta al tratamiento [163], además su determinación es menos costosa y más accesible, sencilla y rápida que la de otros marcadores. La disminución de sus concentraciones conlleva mayor probabilidad de supervivencia y predice una evolución favorable [162].

La PCT es un péptido de 116 aminoácidos, prohormona de la calcitonina. El paso final de la síntesis de calcitonina es inhibido por citocinas y endotoxinas liberadas durante las infecciones bacterianas, por lo que los valores están elevadas de manera selectiva en pacientes con infecciones bacterianas.

Se considera un marcador biológico con alto valor predictivo negativo para descartar la sepsis (99% a un valor de corte de 0,2 ng/ml) [117]. Mientras que determinaciones por encima de 2 ng/dl identifican pacientes de alto riesgo; concentraciones superiores a 10 ng / dl van asociadas a pacientes que presentan fallo de órganos. El 4,3% (n=6) de nuestros pacientes tuvieron valores inferiores a 0,5 ng/ml. 104 pacientes (74,3%) tuvieron valores de PCT mayores de 2 ng/dl y el 55% (n=77) concentraciones superiores a 10 ng/dl (tabla XXVI).

Aunque de manera controvertida, ha demostrado en varios estudios ser un marcador pronóstico, no solo en pacientes sépticos, sino en pacientes críticos en general. En enfermos ingresados en UCI, se han asociado valores por encima de 5 ng /dl con mayor mortalidad [160, 164, 165]. En politraumatizados, valores inicialmente altos marcan tendencia a desarrollar complicaciones sistémicas. En consecuencia, parece que la PCT es una prometedora prueba diagnóstica para controlar la progresión y el pronóstico de las enfermedades bacterianas.

En el estudio de Lee y cols. [164] se midió la concentración plasmática de PCT y PCR en todos los pacientes ingresados en el hospital desde el departamento de urgencias con el diagnóstico de sepsis y, compararon el valor pronósticos de ambos biomarcadores tanto en el nivel de gravedad como en predecir la mortalidad precoz (antes del quinto día) o tardía (entre el quinto y el mes). Concluyen que la interpretación del valor pronóstico de estos biomarcadores debe considerarse cuidadosamente por su limitada sensibilidad y especificidad. La escala MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) es mucho más específica para identificar pacientes con alta probabilidad de muerte, siendo la sensibilidad menor que con la PCT. Sugieren incorporar PCT o PCR a la escala MEDS para predecir de forma más precisa el valor pronóstico.

Nuestro estudio muestra como los valores de la PCT son incluso algo mayores en los vivos 30,62 ng/ml vs. 30,56 ng/ml;  $p=ns$  (tabla LXIV). Concluimos que en nuestra serie la PCT no aporta información en predecir la mortalidad, si bien el grupo de pacientes evaluados son todos SG o SS.

La disminución de las concentraciones de PCT indica generalmente mejor pronóstico, aunque en el estudio de Dahaba y cols. [165] vieron que disminuyen sus niveles bruscamente poco antes del fallecimiento.

Reinhart y cols. [113] demostraron que el uso de los niveles de PCT puede ser útil en la toma de decisiones terapéuticas respecto al seguimiento y el proceso de control del foco infeccioso, y de la eficacia del tratamiento antibiótico.

La haptoglobina es un reactante de fase aguda sintetizada en el hígado, que ante situaciones de inflamación e infección puede incrementarse entre 1 a 2 veces. Una de

sus funciones más conocidas es la de combinarse con la Hb liberada durante la lisis de los eritrocitos (hemolisis intravascular), volviendo al hígado para ser destruida y reciclada. Haptoglobina atenúa los lipopolisacáridos inducidos por la inflamación de los monocitos humanos, y se ha demostrado que tiene efectos *in vivo* antiendotóxicos [119]. Kalenka y cols. [166] establecen que la mayor regulación de la haptoglobina está posiblemente relacionada con una reacción inmune más competente, aumentando la supervivencia aunque argumentan que su teoría necesita más investigación

En nuestra serie no encontramos diferencias entre los vivos y los fallecidos, aunque si fueron menores los niveles de haptoglobulina de los pacientes con éxito, 229,43 mg/dl vs. 258,79 mg/dl;  $p=ns$ . La mayoría los pacientes incluidos en el estudio tuvieron valores patológicamente superiores (92% vs. 8%) tabla XXVII. Estos valores se corresponden por un lado que ante una situación de inflamación e infección la haptoglobulina como reactante de fase aguda sus niveles están aumentados, y por otro, en los pacientes fallecidos tuvieron valores inferiores aunque no de forma significativa. Estos pacientes tenían al mismo tiempo valores de hemoglobina menores de forma significativa, por la mayor lisis de glóbulos rojos en la sepsis más graves, incrementándose la liberación de Hb libre y provocando secundariamente una reducción de su concentración por mayor consumo. Además ante la gravedad clínica en estos pacientes puede existir una posible disminución de su síntesis debido al daño hepático.

La  $\alpha_1$ -antitripsina es reactante de fase aguda positivo que puede incrementarse entre 3 y 5 veces en procesos inflamatorios, tumorales e infecciosos. Producida por los hepatocitos, es el inhibidor de proteasa más abundante del suero humano y la principal defensa contra la elastasa, que es una enzima de los granulocitos neutrófilos la cual degrada la elastina, proteína del tejido conectivo [166].

El valor predictivo del complejo elastasa- $\alpha_1$ -antitripsina en infecciones severas, han sido sugeridas en pacientes postoperatorios y traumatizados [167]. Niveles plasmáticos elevados de este complejo en pacientes sépticos fueron asociados por Nuijens y cols. con fallo multiorgánico y mortalidad [168]. Los niveles del complejo elastasa- $\alpha_1$ -antitripsina mostraron diferencias pronósticas significativas, los valores fueron mayores en los que fallecieron ( $p = 0.01$ ) [168].

La tabla XXVII muestra que el 85,82% de nuestros pacientes tenían valores superiores al rango de normalidad (90-200 mg/dl), ya que se trata de un reactante de fase aguda. No ha habido diferencias significativas entre los vivos y fallecidos, aunque si fueron menores los niveles de los pacientes que fallecieron 283,33 mg/dl vs. 292,56 mg/dl;  $p=ns$ . Como hemos visto estos pacientes tenían valores de leucocitos superiores de forma significativa leucocitos por lo que la formación del complejo elastasa- $\alpha$ 1-antitripsina estará más elevada, además ante la gravedad de estos pacientes puede existir una posible disminución de su síntesis hepática.

La activación del sistema del complemento conlleva un aumento de la permeabilidad capilar, activación de la fagocitosis, atracción de leucocitos al lugar de la inflamación y lisis celular. La activación fisiológica de este sistema es de gran utilidad en la inmunidad y en la defensa frente a las infecciones. Sin embargo el estímulo exagerado del mismo es contraproducente, ya que puede ocasionar un intenso proceso inflamatorio capaz de ocasionar serias lesiones tisulares [156].

En la serie estudiada las medias de C3 y C4 estuvieron dentro del rango de normalidad, existiendo de manera significativa valores inferiores en el grupo de éxitos frente a los supervivientes (C3: 85,56 mg/dl vs. 104,16 mg/dl;  $p= 0,006$  y C4: 20,58 mg/dl vs. 24,66 mg/dl;  $p= 0,049$ ), tabla LXXX.

Stöve y cols. [169, 170] determinaron que las concentraciones de C3 fueron significativamente menores en los pacientes sépticos en el momento de admisión en la UCI que los individuos sanos ( $p<0,001$ ) y que estas diferencias iban menguando a medida que evolucionaba el paciente. Concluyeron que los niveles de C3 pueden ser útiles para el diagnóstico de sepsis temprana, para diferenciar entre los pacientes con sepsis y las personas con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica pero no para evaluar el pronóstico.

La desnutrición es un problema de gran importancia en el ámbito hospitalario con múltiples consecuencias que afectan al sistema inmunitario, tracto gastrointestinal, sistema endocrino y función cardiorrespiratoria, procesos de cicatrización y curación de heridas, que se relaciona con un incremento de las tasas de morbilidad, aumento de las complicaciones postoperatorias y prolongación de la estancia hospitalaria [171].

Un reciente estudio transversal en 57 pacientes ingresados en UCI se les determinó el estado nutricional usando como herramienta la valoración global subjetiva [172], el 50% estaban malnutridos (95% de acuerdo [ $k=0,9$ ]). Esta malnutrición es un fidedigno indicador de mal pronóstico en la sepsis [144, 170, 173].

El SRIS se caracteriza por la existencia de un estado hipercatabólico, en el que se produce un consumo acelerado de todas las reservas energéticas del organismo, mediado fundamentalmente por las citoquinas TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, y por la liberación de catecolaminas, glucocorticoides y glucagón. El resultado de este trastorno metabólico es el rápido desarrollo de un estado de malnutrición, que compromete todavía más al sistema inmunológico.

Paradójicamente, la apoptosis de los neutrófilos se encuentra inhibida en la sepsis, mientras que la apoptosis de los linfocitos B, linfocitos T se encuentra activada [154], favoreciendo la disfunción multiorgánica y la anergia, y a su vez el desarrollo de infecciones secundarias [173].

En la serie estudiada tanto en los vivos como en los fallecidos las medias de los linfocitos totales fueron inferiores al rango de normalidad ( $1,14-3,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ); en el grupo de éxitos estos valores fueron menores pero sin existir diferencias significativas entre ambos grupos ( $0,92 \times 10^3/\mu\text{L}$  vs.  $0,96 \times 10^3/\mu\text{L}$ ;  $p=\text{ns}$ ), tabla LXV.

La proteólisis muscular está aumentada para cubrir las necesidades energéticas a través de la neoglucogénesis hepática. El hígado se centra en la producción de proteínas de fase aguda, como mecanismo de defensa frente a la infección, disminuyendo la síntesis de albumina y transferrina. La prealbúmina en los diferentes estudios ha mostrado ser un índice sensitivo del estado proteico y un gran marcador de la respuesta al soporte nutricional.

Nosotros hemos estudiado los niveles de proteínas totales y prealbúmina en las primeras 24 horas del inicio de SG o SS, el 92% tuvieron valores de proteínas totales inferiores al rango de referencia ( $6,4-8,2 \text{ g/dl}$ ) y el 95,71% de prealbúmina ( $20-40 \text{ mg/dl}$ ) tabla XXVIII. Los niveles de nuestros pacientes son muy inferiores a los rangos de normalidad establecidos pero no se aprecian diferencias significativas entre el grupo

de los vivos y el de los fallecidos (proteínas totales: 4,89 g/dl vs. 5,15 g/dl;  $p= ns$  y la prealbúmina: 7,9 mg/dl vs. 9,15 mg/dl;  $p= ns$ ), tabla LXV.

El proceso inflamatorio se asocia con alteraciones en el metabolismo del hierro, con inhibición en la respuesta eritropoyética y una destrucción de los eritrocitos por los macrófagos [174].

La transferrina juega un papel importante en el transporte de hierro. Se mide directamente por su capacidad de recombinación con hierro y sus niveles pueden ser evaluados en el contexto de las reservas de hierro ya que una disminución de éste termina en un aumento de los niveles de transferrina, lo cual interfiere en la interpretación de resultados. Aunque en nuestro estudio no ha sido notable esa interferencia. La media de la transferrina ( $138,41 \pm 50,29$  mg/dl) en los pacientes estudiados han sido menores a los rangos de referencia (202-364 mg/dl) y el 89,58% los valores estaban por debajo del rango (tabla XXVIII). Además ha mostrado ser un buen marcador pronóstico, ya que estos valores han sido inferiores de manera significativa en el grupo de los éxitos ( $125,13$  mg/dl vs.  $142,06$  mg/dl;  $p=0,05$ ), tabla XV.

Esta situación de neoglucogénesis provoca un importante debilitamiento de la masa corporal magra. Además existe una intensa lipólisis que aumenta los ácidos grasos libres que son oxidados fundamentalmente a nivel del músculo esquelético, corazón e hígado. Los cambios en el metabolismo lipídico se podrían englobar en mecanismos de defensa ante la infección a través de interacción con los lipopolisacáridos bacterianos y la modulación de la respuesta vascular.

La hipocolesterolemia [144, 170] se relaciona con la mortalidad a los 28 días, en nuestro grupo el 71, 14% de los pacientes lo mostraron, tabla XXIX. En fallecidos los niveles de colesterol fueron significativamente inferiores ( $101,42$  mg/dl vs.  $122,72$  mg/dl,  $p=0,028$ ), tabla LVII.

El aporte del soporte nutricional y metabólico en la sepsis tiene como objetivos el evitar la desnutrición y sus consecuencias en las funciones del organismo, así como proveer el aporte adecuado de nutrientes para contrarrestar las alteraciones metabólicas, prevenir el desarrollo de complicaciones secundarias como el fracaso multiorgánico y la



sobreinfección y, en definitiva, contribuir a la recuperación que ha sufrido el proceso séptico.

Al ingreso en UCI la anemia está presente entre un 60 a 66%, considerando los niveles de Hb [175]. Además tras el alta de la UCI, al menos el 75% de los pacientes tienen anemia, [176], la media en recuperar niveles normales de Hb es de 11 semanas y en más de la mitad, los pacientes siguen anémicos transcurridos 6 meses [177]. La anemia no es solo frecuente en pacientes críticos sino también se asocia con un peor pronóstico, aumentado los días de estancia y aumentando la mortalidad [175].

El 71,3% (n=107) de nuestros pacientes sépticos tenían anemia (tabla XXXI), además ha habido diferencias entre vivos y éxitus, los valores de Hb fueron inferiores de manera significativa en los fallecidos (9,76 gr/dl vs. 10,81 gr/dl, p=0,005). Se asoció el nivel de hemoglobina al análisis multivariante ajustándose a la gravedad de la enfermedad, el grado de disfunción orgánica, el estado previo de inmunosupresión, resistencia de APC y al INR por encima de 1,24, presentando una OR de 5,15.

La presencia de disfunción hepática se suele evaluar mediante la elevación de la concentración de bilirrubina en suero. Es la disfunción menos frecuente entre todas las disfunciones de órganos. El estudio SOAP [28] encontró que cuando se presenta de forma aislada, se asocia con una mortalidad del 0%.

Existen evidencias cada vez mayores que sugieren que la bilirrubina en altas concentraciones puede provocar la inflamación, la apoptosis y estrés oxidativo. [178]. Pero no hay datos de grandes estudios prospectivos sobre la incidencia exacta y la importancia pronóstica de la hiperbilirrubinemia en pacientes adultos con sepsis [178, 179]. La mayoría de los médicos suelen ver la hiperbilirrubinemia como un evento tardío en enfermedad grave y a menudo pasado por alto en los pacientes hasta que no presentan ictericia clínicamente evidente [179]. El 27,53% (n=38) de nuestra serie mostraron valores de bilirrubina total superiores a 1,1 mg/dl (tabla XXXI).

Zhai y cols. [180] vieron que la sepsis relacionada con SDRA, niveles seriados de bilirrubina en los no sobrevivientes fueron sistemáticamente mayores que en los supervivientes (p <0,001). Sus resultados mostraron que un ligero aumento de la bilirrubina en el ingreso en la UCI se asociaba con la mortalidad en pacientes sépticos,

sugiriendo que la bilirrubina sérica es un marcador biológico precoz y sensible de sepsis relacionada con SDRA. Varios estudios previos correlacionan la bilirrubina con la supervivencia en la sepsis [180].

Este comportamiento se corresponde con nuestros resultados que mostraron que la bilirrubina total está significativamente aumentada en el grupo de los fallecidos (3,1 mg/dl vs. 0,92 mg/dl;  $p=0,023$ ), tabla LXXXII.

La sepsis se caracteriza por una hiperglucemia, con aumentos entre el 150-200% de la tasa de producción de glucosa. La captación global de glucosa, mediada por citoquinas, está aumentada sobre todo en tejidos ricos en macrófagos como pulmón, bazo, íleon e hígado, y disminuida en el musculo esquelético, favoreciendo la neoglucogénesis hepática.

Se ha demostrado que la hiperglucemia es tóxica a nivel celular, se han descrito en estudios experimentales, alteraciones funcionales y estructurales a nivel mitocondrial en el hígado. También los niveles altos de glucemia pueden afectar al endotelio vascular, a las neuronas y a las células inmunes. Actúa como un potente mediador proinflamatorio, con actividad protrombótica, aumentando el nivel oxidativo y el nivel de lactato celular [181].

La mediana de la glucemia en las primeras 24 horas tras inicio de SG o SS fue mayor aunque de forma no significativa en los pacientes que fallecieron 150,71 mg/dl vs. 144,92 mg/dl;  $p=ns$ , tabla LXVI.

Van der Berge [182] mostró, en un estudio sobre 1548 pacientes quirúrgicos ingresados en UCI, que el control estricto de la glucemia (80-110 mg/dl), mediante insulina por perfusión disminuye a casi la mitad la mortalidad con respecto a los que solo se les administraba insulina cuando los niveles excedían de 215 mg/dl (4,6% vs. 8%). También observó menos infecciones nosocomiales y menor incidencia de disfunción de órganos. En resultados publicados con posterioridad los mismos autores [183] demostraron la reducción de mortalidad mediante un análisis post-hoc de porcentaje de riesgo según los niveles de glucemia fueran menor de 100 mg/dl, entre 110 y 150 mg/dl o por encima de 150 mg/dl.

El glucocontrol [184] es un estudio clínico prospectivo, aleatorizado, controlado y multicéntrico diseñado para comparar la utilidad del control estricto de la glucemia. Por razones de seguridad se interrumpió cuando se llevaban reclutados 855 pacientes. La diferencia de mortalidad no fue estadísticamente significativa (16,7% vs. 15,2%) en comparación con la encontrada en el grupo de tratamiento convencional y sin embargo la tasa de hipoglucemia fue 4 veces mayor en el grupo de control estricto de la glucosa (9,8% vs. 2,7%;  $p < 0,001$ ).

Tras el estudio NICE-SUGAR [185], un gran ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado que incluye a 6104 pacientes médicos y quirúrgicos ingresados en 42 hospitales, realizado por las sociedades de Cuidados Intensivos de Australia, Nueva Zelanda y Canadá, dentro de las primeras 24 horas de ingreso los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: uno con el objetivo de mantener la glucemia entre 81-108 mg/dl, mediante un control intensivo de glucemia, y otro en valores inferiores a 180 mg/dl, mediante un control convencional, interrumpiendo la perfusión cuando los niveles llegaron a 144 mg/dl. En los resultados cabe destacar que la mortalidad a los 90 días fue 27,5% vs. 24,9% con una disminución absoluta del grupo convencional del 2,6% y una NNT de 38. No hubo diferencia en las estancias, ni en aparición de fallo orgánico, en el tiempo de ventilación mecánica, diálisis, ni en cultivos positivos. La hipoglucemia fue 13,6 veces superior en el grupo de control estricto (6,8% vs. 0,5%). Según los datos del estudio, no existe beneficio en bajar la glucemia de 140-180 mg/dl, recomendándose unos niveles de 180 mg/dl para el inicio de perfusión de insulina.

Las recomendaciones actuales hacen hincapié en el control moderado de la glucemia, en evitar hipoglucemias y las fluctuaciones de los niveles de glucosa.

En nuestros pacientes el control de la glucemia para mantener cifras  $\leq 180$  mg/dl se realizó en el 82,7%, ( $n=124$ ) sin valores detectados de hipoglucemia  $\leq$  de 60 mg/dl (tabla LXXX). La mortalidad fue mayor de forma no significativa en el grupo que tuvieron cifras superiores a 180 mg/dl, 26,9% vs. 21,8%;  $p=ns$  (tabla LXXXI).

Durante las primeras 24 horas del inicio de sepsis se produce disminución de la secreción de TSH de la secreción de la pituitaria, una alteración del metabolismo y/o su degradación periférica a T4 y T3, y una deficiencia de conversión de T4 a T3. A esta situación se le denomina síndrome de la enfermedad tiroidea, también conocido como el

síndrome de bajo T3 o síndrome del enfermo eutiroideo y se puede observar hasta en un 75% de los pacientes hospitalizados [186].

Está demostrado el papel de las citocinas en el desarrollo del síndrome de las enfermedades tiroideas en el marco de la sepsis severa y estados inflamatorios. La evidencia sugiere que las IL1 $\beta$ , IL2, IL6, TNF- $\alpha$ , y NF- $\kappa\beta$  tienen un papel en la supresión directa de TSH en la sepsis [187].

El grado de alteración tiroidea prueba de la función se relaciona directamente con la gravedad de la infección, además se correlaciona con la severidad de la enfermedad, los valores más bajos están asociados con una menor supervivencia [186]. Hemos evaluado solamente la TSH, y hemos comprobado que los no supervivientes tienen niveles de TSH menores que los supervivientes de forma significativa, 0,85  $\mu$ UI/ml vs. 1,41  $\mu$ UI/ml;  $p=0,003$ , tabla LXVI.

El lactato es el marcador de hipoperfusión por excelencia. Aumentos en lactato sérico indican progresión a la disfunción de órganos (sepsis severa), asociado a aumento en la tasa de mortalidad del 35% al 70% [113]. La hiperlactacidemia se considera marcador de SG en tanto en cuanto refleja mala perfusión tisular. Numerosos estudios han establecido la utilización del lactato, marcador diagnóstico, pronóstico y terapéutico de la hipoxia tisular en el shock. De manera generalizada, la determinación de lactato en la literatura médica es un criterio indiscutible en la estratificación de riesgo de los pacientes sépticos, así como guía en la utilización de fármacos vasoactivos.

La magnitud de la lactacidemia refleja la gravedad de la hipoperfusión y se relaciona directamente con la mortalidad; los pacientes sépticos que presentan tempranamente valores elevados de lactato, sobre todo valores mayores de 4mmol/l, tienen peor pronóstico vital. En nuestra serie aquellos pacientes con lactacidemia muestran diferencia significativa en la mortalidad con respecto a los pacientes con valores de lactato menores de 4 mmol/l, 37,5% vs. 17,6%;  $p=0,011$ , tabla LXVII.

Un paciente con sepsis severa con hipoperfusión significativa (lactato  $\geq 4$ mmol/l) se considera SS, sin que sea necesario el criterio de hipotensión. Por lo tanto, hay evidencia suficiente de que los pacientes con sepsis normotensiva severas con acidosis láctica excitativa deben recibir antibióticos de forma temprana, monitorización hemodinámica y resucitación adecuada [188].

Se señala en la bibliografía médica que la determinación de lactato es una medida infrutilizada [189]. En los documentos de la SSC se hace hincapié en la necesidad de iniciar la reanimación inmediatamente en los pacientes con hipotensión o lactato superior a 4 mmol/l, sin retrasar actuaciones a la espera de la ubicación del enfermo en la UCI. La determinación de lactato no se le realizó a 2 de nuestros pacientes (1,3%), al 8% (n= 12) se les determinó trascurridas las 6 horas que la SSC propone y el 90,7% (n=136) se realizó en la ventana de tiempo adecuado, tabla LXXVII.

El cortisol es la hormona más importante en la fase catabólica, estimulando la proteólisis en el musculo esquelético, la lipólisis, la neoglucogénesis y la glucogenolisis. Actúa a nivel hepático en la síntesis de proteínas de fase aguda de forma sinérgica con la IL6 y es responsable de la resistencia periférica a la insulina. Además es fundamental para mantener el tono vascular, la distribución del agua corporal total, potencia el efecto vasoconstrictor de las catecolaminas y tiene efecto sobre el sistema inmune [190]. Los niveles de cortisol son el resultado fundamental de la estimulación del eje hipotálamo- hipófisis- adrenal. La elevación de cortisol, tras inicio de sepsis, es inmediata (1-4 horas) y sus niveles se asocian con la gravedad en los pacientes sépticos.

Valenzuela y cols. [191] vieron que los niveles de cortisol al ingreso  $39 \pm 23 \mu\text{g/dl}$  y que descendían hasta niveles de  $27 \pm 20 \mu\text{g/dl}$ ;  $p=0,0005$ . Al quinto día los niveles medios fueron  $19 \pm 15 \mu\text{g/dl}$ ;  $p=0,0128$  y en el momento del alta de  $16 \pm 9 \mu\text{g/dl}$ . La comparación de supervivencia mostraron diferencias pero no significativas de los valores de cortisol. En los supervivientes los valores medios fueron siempre inferiores que en los no supervivientes, con especial significación en los valores del quinto día. Este comportamiento se corresponde con nuestra serie donde los niveles de cortisol fueron mayores en fallecidos aunque tampoco de forma significativa ( $24,05 \mu\text{g/dl}$  vs.  $18,04 \mu\text{g/dl}$ ;  $p=\text{ns}$ ) tabla LXVI.

Es importante la utilización correcta de los marcadores, desde el punto de vista del clínico y del laboratorio. Es importante tener en cuenta que si la concentración de un biomarcador no es concordante con la clínica, se debe individualizar su interpretación para ese paciente, tratando de descartar un error de la muestra, falta de especificidad, cinética adecuada, etc.

La importancia de un biomarcador depende del grado en que añade información a los datos clínicos disponibles.

Como cada biomarcador tiene una sensibilidad y especificidad limitadas, puede ser interesante para combinar varios marcadores biológicos [192], sin embargo, esta hipótesis requiere más estudio. Los estudios que utilizan paneles de biomarcadores de sepsis han dado resultados alentadores [144,170, 193] aunque siempre hay que evaluar también su relación costo-efectividad.

Muchos biomarcadores fueron evaluados por su capacidad para predecir el desarrollo de insuficiencia orgánica múltiple y para evaluar la respuesta al tratamiento. Se sabe que la extensión de la infección y la gravedad de la insuficiencia de órganos tienen un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes con sepsis. Además, la respuesta al tratamiento varía entre los pacientes.

Recientemente, el modelo PIRO se ha propuesto como una manera de estratificar los pacientes sépticos de acuerdo a su condición de predisposición, la gravedad de la infección, la respuesta inflamatoria y a la terapia y el grado de disfunción orgánica [7, 37,38].

En el futuro, los biomarcadores de sepsis pueden contribuir a este modelo de estratificación incorporándose en el apartado de respuesta sistémica, marcadores de inflamación o inmunosupresión ya que el riesgo de mortalidad como la potencial respuesta a la terapia varía con medidas inespecíficas relacionadas con la severidad de la enfermedad.

### **V.3 Relacionar grado de severidad clínica y disfunción orgánica con consumo de proteína C en pacientes con SG o SS.**

En la práctica, todos los pacientes con SG tienen alteración de la coagulación [145]. Esta alteración puede ir desde una sutil activación de la coagulación, a una activación más marcada detectada por un leve descenso del número de plaquetas y una prolongación subclínica de los tiempos de coagulación globales, hasta el cuadro más grave de CID caracterizado por trombosis intravascular generalizada y hemorragias en distintas localizaciones [153]. Alteraciones en la coagulación con relevancia clínica está presente en el 50-70% de los pacientes con sepsis severa [149, 150].

La activación del sistema de la coagulación en la sepsis es parte de la respuesta del huésped a la infección [58,194]. Se inicia predominantemente por el FT, su síntesis y expresión está inducida por mediadores inflamatorios, principalmente por la IL6, es el responsable de la formación de fibrina y su depósito en la microcirculación. La activación de la coagulación no podría ser propagada si las vías anticoagulantes fisiológicas actuaran correctamente, pero en la sepsis todas las vías anticoagulantes naturales más potentes están deterioradas y el sistema fibrinolítico está profundamente deprimido.

La consecuencia de este estado procoagulante son, por una parte, el depósito de fibrina en los vasos pequeños y medianos, lo que conduce a su progresiva obstrucción trombótica, pudiendo comprometer el aporte de sangre a diversos órganos, lo que contribuye junto con las alteraciones hemodinámicas y metabólicas propias del proceso patológico causante del cuadro, a su disfunción orgánica [47,194]. También puede ser la causa de la necrosis cutánea de la gangrena distal, que se observa en casos graves de sepsis meningocócica. Por otra parte, la depleción de las proteínas de la coagulación y, también, de las plaquetas, induce complicaciones hemorrágicas.

Como hemos visto, la vía de la PC constituye uno de los sistemas anticoagulantes naturales más importantes, que presenta propiedades antitrombóticas, profibrinolíticas y antiinflamatorias [62]. La PC se une a su receptor endotelial EPCR siendo activada por un complejo que forma la trombina con la TM. La APC se separa de su receptor y se une a la proteína S, inactivando de forma irreversible a los factores activados de coagulación FVa y FVIIIa. La proteína S, gracias a su mayor afinidad por las superficies cargadas negativamente, coloca a la APC donde están teniendo lugar las reacciones de coagulación y donde puede ejercer su función anticoagulante. Se produce una inhibición de la coagulación y una marcada intensificación de la fibrinólisis, que se realiza a expensas del bloqueo del PAI-1 y del inhibidor de la fibrinólisis activada por el FT [55,195].

Además, la APC desarrolla efectos citoprotectores mediante la activación de receptores PAR-1, entre los efectos beneficiosos destacan la alteración de la expresión génica de modulación antiinflamatoria, modulando la producción de citocinas,

inhibición de la quimiotaxis y la adhesión de leucocitos, así como un efecto antiapoptótico y protector de la función endotelial [63, 66].

En el proceso séptico, hay una rápida y prolongada depleción de PC y APC, en más del 80% de los pacientes con SG tienen unos niveles APC en un 40% por debajo del límite inferior de la normalidad [76, 196]. Esta disminución ocurre como consecuencia de la menor síntesis hepática de la PC, un aumento del consumo y de la degradación por la elastasa de los neutrófilos activados [145, 197]. Por otro lado, existe un déficit de activación de la PC debido a que la TM, principal mediador de la activación de la PC (proceso dependiente de trombina) se encuentra inhibida en la superficie endotelial por las citoquinas proinflamatorias endoteliales como el TNF $\alpha$  y la IL-1, generando una disfunción del sistema de la PC [145] o comprometiendo el paso de PC a APC [145,149]. También hay una disminución de su cofactor, la proteína S, al unirse de forma excesiva a la proteína reguladora del complemento (C4bBP), que se encuentra aumentada en los estados inflamatorios [198].

La APC tiene un papel importante en la patogenia de la sepsis y en la disfunción orgánica asociada. Cada vez existe más evidencia que la disfunción del sistema de la PC contribuye a las alteraciones de la coagulación en esta situación. Existe una correlación inversa entre la concentración de APC y la mortalidad en pacientes con SG y SS.

A diferencia de las citoquinas inflamatorias, que están transitoriamente elevadas en la SG, la disminución de los niveles plasmáticos de APC en los pacientes que desarrollan sepsis severa, progresan en el curso de la enfermedad con un valor pronóstico. Numerosos estudios han examinado este valor predictivo de los niveles de APC plasma en la sepsis [16, 75, 149, 197, 199-201], confirmando la asociación entre los niveles bajos de APC al inicio del cuadro séptico con una mayor probabilidad de resultados clínicos adversos en la sepsis, incluyendo la duración de ventilación mecánica, la estancia en la unidad de cuidados intensivos, la presentación clínica en forma de SS y el aumento de la mortalidad.

En la tabla LIV muestra como en el grupo de los supervivientes la concentración media del % de la APC fue de  $70,58 \pm 28,29$  (95% IC: 64,86-76,30) y en el grupo de los fallecidos de  $55,66 \pm 24,22$  (95% IC: 46,67-64,65), siendo esta diferencia significativa ( $p=0,01$ ).



Brunkhorst y cols. obtuvieron un área bajo la curva (ABC) para la predicción de la mortalidad en la UCI de 0,78 (95% IC: 0,71-0,85,  $p<0.01$ ) para la concentración mínima de APC [149]. En nuestros datos obtenemos un ABC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de 0,66 (95% IC: 0,54-0,78,  $p=0,01$ ).

Estos mismos autores, en el análisis multivariante de la mortalidad en UCI como variable dependiente, demostraron que valores inferiores del 45% en la APC [149] se asociaba con un alto riesgo de muerte (OR: 4,02; 95% IC: 1,43-11,34,  $p=0,008$ ).

Dhainaut y cols. [118] demostraron que la coagulopatía progresaba durante el primer día de la SG, asociándose con el desarrollo de nuevos órganos disfuncionantes y aumento de la mortalidad a los 28 días.

En nuestra serie como en otros autores, la concentración de APC se correlacionó con la gravedad de la sepsis y el grado de disfunción orgánica [118,149]. Al realizar el punto de corte en la APC en menor ó mayor al 75% (tabla XXXVIII), se apreció diferencias significativas al compararse con la escala pronóstica APACHE II (26,42 vs. 23,84;  $p=0,05$ ), la escala de disfunción orgánica SOFA (10,09 vs. 8,63;  $p=0,024$ ) y el número de órganos disfuncionantes (3,91 vs. 3,2;  $p=0,05$ ).

Como resultado de la coagulopatía en los cuadros sépticos [150,197], junto al consumo de APC se producen alteraciones de otros biomarcadores hemostáticos.

En nuestro estudio se correlacionó de forma significativa (tabla LV) el déficit de APC con los valores de Proteína S (53,31% vs. 69,28%;  $p<0,001$ ) y con los de la ATIII (57,51% vs. 80,94%;  $p<0,001$ ); así como con los tiempos alargados de TTPA (37,28 seg vs. 28,91seg;  $p<0,001$ ) y del INR (1,37 vs. 1,08;  $p<0,001$ ).

Si comparamos el déficit de la APC con biomarcadores inflamatorios (tabla LVI), se apreció diferencias significativas con la PCR (240,56 mg/dl vs. 149,07mg/dl;  $p<0,001$ ) y la PCT (38,74 ng/ml vs. 19,89ng/ml;  $p=0,03$ ). El comportamiento a la inversa se apreció en la medición de C3 (89,99mg/dl vs. 120,06mg/dl;  $p<0,001$ ) y C4 (22,63mg/ml vs. 26,67mg/dl;  $p=0,008$ ).

Al mismo tiempo, se ha apreciado que el consumo de APC se correlaciona con el consumo de ATIII ( $r=0,686$ ,  $p<0,001$ ; Fig. 10) y C3 ( $r=0,625$ ,  $p<0,001$ ; Fig.14) y, con mayor INR ( $r=-0,547$ ,  $p<0,001$ ; Fig.12).

#### V.4 Determinar la presencia de resistencia a la APC y del polimorfismo genético al factor V Leiden en pacientes con SG o SS.

La importancia fisiológica del sistema de PC está claramente demostrada por la masiva y generalmente letal tasa de complicaciones trombóticas que se produce en los niños con deficiencia homocigótica grave de PC, y por el aumento significativo del riesgo de trombosis venosa en adultos heterocigotos. El factor de riesgo hereditario más común identificado para la trombosis venosa entre los pacientes de raza blanca es una mutación de la PC e implica una activación del FVL [92]. Estudios experimentales con ratones en los que se realiza una supresión selectiva del gen de la PC resulta, si ésta es completa, hay muerte perinatal. Si bien niveles entre el 1 y el 18%, permiten el desarrollo y el nacimiento del ser vivo, favoreciendo sin embargo, situaciones de sangrado extenso y coagulopatía, con importantes depósitos de fibrina y necrosis hepática de moderada a grave [202]. El estudio de la deficiencia genética de PC confirma el papel antitrombótico y antiinflamatoria de la misma [63].

El grado de deficiencia de APC, evaluado en el momento del diagnóstico, se correlaciona con mayor morbilidad y mortalidad. Shorr y cols. han demostrado que la deficiencia severa de APC (niveles  $\leq 40\%$ ) se correlaciona con menor supervivencia [200, 203], si bien puede interferir en la determinación analítica de la resistencia a la APC [118].

La incidencia de resistencia a la APC en los 147 pacientes estudiados en nuestra serie alcanzó el 12,7% (n=19). Los pacientes con resistencia a la APC tuvieron más edad y la mayoría cumplían criterios de SS, estas diferencias entre ambos grupos no mostraron diferencias significativas.

En nuestra serie, la tabla L muestra que valores de APC inferiores a 40% (n=20) agrupaba a un mayor número de pacientes con resistencia a la APC de forma significativa (31,6% vs. 10,9%, Chi Cuadrado=5,99; p=0,02), aunque ninguno de ellos fue debido a la principal causa genética, el FVL (tabla LI). El consumo de APC se correlacionó asimismo, de forma significativa con la resistencia a la APC ( $r=-0,547$ ; p<0,001; Fig. 11).

La Fig.7 muestra que los pacientes con resistencia a la APC presentaron de forma significativa mayor porcentaje en relación a la mortalidad (63,2% vs. 17,2%, Chi Cuadrado= 19,664;  $p<0,001$ ).

Además, en el análisis multivariante realizado en nuestra serie, y valores de resistencia a APC inferiores a 3 mostraron una gran asociación con el riesgo de mortalidad a los 28 días (OR de 6,96; 95% IC: 1,1-9,2;  $p=0,042$ ) tabla CI.

Brunkhorst y cols. [149] concluyeron que las concentraciones de APC fueron en general bajas en los pacientes ingresados en la UCI quirúrgica. Boldt y cols. [204] de igual forma describieron alteraciones hemostáticas en pacientes ingresados en UCI con trauma severo y después de procedimientos neuroquirúrgicos, mostrando concentraciones de APC más disminuidas.

En nuestros pacientes quirúrgicos urgentes y programados también presentaron mayor porcentaje de resistencia a la APC de manera significativa (47,4% vs. 24,3%; Chi Cuadrado=6,054;  $p=0,04$ , Fig. 6).

Cuando analizamos las comorbilidades y la resistencia a la APC ( $n=19$ ), los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) estaban presentes en mayor porcentaje (10,5% vs. 2,3%, ns), tabla XLVI.

De todos los pacientes con resistencia a la APC ( $n=19$ ), el 21,1% ( $n=4$ ) por FVL, 3 de ellos fueron heterocigóticos y uno homocigótico.

La mutación a FVL, aumenta la generación de trombina, lo que presumiblemente representa el elevado riesgo de eventos trombóticos en los portadores de este FVL [92], resultando un mayor agravamiento del estado procoagulante que habitualmente acompaña a la sepsis [103,205]. Sin embargo, Hofstra y cols. [206] indican que los heterocigotos portadores de este factor pueden tener un beneficio a nivel de supervivencia en la SG, afirmación que ha sido cuestionada [103, 206].

Se han publicado estudios que demuestran resultados variables respecto el pronóstico y la presencia o no de mutación del FVL.

Kerlin et cols. [ 103] inyectaron a ratones transgénicos LPS de *E. coli* para inducir la sepsis y demostraron que los portadores de FVL se asociaba con mejoría en la

supervivencia. Brüggemann y cols. [ 207 ] tras sepsis inducida apreciaron que el FVL suponía desventaja en la supervivencia a corto plazo. Los estudios clínicos también difieren de manera significativa [102,103]. Kerlin y cols. [103] aplicaron un análisis post hoc de un ECA de pacientes adultos con SG ingresados en UCI, los pacientes con FVL heterocigóticos mostraron menor mortalidad (13,9%) que aquellos sin mutación (27,9%,  $p= 0.013$ ). Benfield y cols. [102] sugieren que una predisposición genética al FVL, no parece que incremente el riesgo de infecciones severas. Sin embargo, en los pacientes ingresados en UCI si existió una asociación entre los portadores de FVL con la susceptibilidad y el pronóstico.

En nuestra serie la prevalencia de la mutación FVL fue 2,7%, coincide con la frecuencia alélica predictiva (establecida) entre el 2 y el 3% [89].

En nuestro caso la mortalidad de los portadores de la mutación FVL heterocigótica con SG fue de 33,3% (1 de 3) vs. 21,9% (32 de 146) en el grupo control, pero con la limitación del escaso número de pacientes sépticos en el primer grupo, para obtener conclusiones.

Schouten y cols. [205] en modelos murinos con neumonía neumocócica tratados y no tratados con antibióticos y que presentaban mutación para el FVL heterocigótica o homocigótica, no mostraron alteraciones en la inflamación, en el crecimiento bacteriano, en la activación de la coagulación, ni en la fibrinólisis, a excepción de los niveles del factor de coagulación XIII, ya que los ratones homocigotos para el FVL mostraron un agotamiento de dicho factor XIII a las 48 horas. En el contexto del tratamiento con antibióticos se encuentran protegidos contra la mortalidad en este entorno, pero no en un ambiente sin tratamiento, en comparación con los ratones heterocigotos o sin mutación (wild type).

Tanto los estudios experimentales como clínicos han mostrado resultados inconsistentes en relación a la supervivencia de sepsis o infecciones graves en pacientes portadores ó no del FVL. Aunque parece biológicamente convincente que la mutación del FVL, con la consiguiente resistencia a la APC, podría agravar la respuesta de la sepsis. Se especula sobre la generación de un balance y un moderado incremento de la trombina por parte de la mutación del FVL que podría proteger frente a la SG por medio de un ligero aumento en la generación de APC [105].

La presencia de la mutación del FVL ha sido analizada por Yan y cols. [14,88] en cohortes de pacientes con SG que han sido incluidos en los ensayos de la rhAPC. En estos estudios incluyeron a 3894 pacientes, con una prevalencia del FVL heterocigótica de 3,9%. Estos autores concluyeron que en comparación con los no portadores de FVL, los portadores heterocigotos podrían tener un riesgo ligeramente más bajo de desarrollar sepsis severa de infección, no parece tener una mayor mortalidad en la SG. La mortalidad a los 28 días en los pacientes de los ensayos de la rhAPC con FVL fue inferior pero no estadísticamente significativa que en la población de control (20,3% versus 24,2%, riesgo relativo 0,74; 95% IC: 0,53-1,03). No se apreciaron diferencias en la incidencia de hemorragias graves o eventos trombóticos. Por tanto, en los pacientes sépticos el FVL heterocigoto, no deben de ser un motivo de exclusión y pueden beneficiarse del tratamiento con rhAPC

Se requieren análisis adicionales con una gran cohorte de pacientes sépticos o estudios prospectivos a largo plazo de pacientes con conocida mutación de FVL para aclarar esta cuestión.

#### **V.5 Valorar la respuesta clínica de los pacientes con SG o SS que han recibido APC con o sin resistencia a la misma.**

La estrecha relación observada entre la concentración de APC y disfunción /fallo orgánico, calculada mediante la escala SOFA [16] podría explicar los resultados de los estudios terapéuticos [9,33-35] enfocado en la vía de la PC. El beneficio del tratamiento con rhAPC fue publicado en pacientes con SG con un alto grado de disfunción orgánica [9,35].

No obstante, no se ha demostrado efectos beneficiosos en pacientes sépticos con bajo riesgo de muerte, como aquellos con un solo fallo orgánico o bien con un APACHE II inferior a 25 [34]. Estas observaciones apoyan la hipótesis que el fallo multiorgánico y no la sepsis per se, es el determinante mayor en la deficiencia de APC. Otros estudios son necesarios para confirmar o negar esta hipótesis.

Ferrer y cols. [208] administraron a un 6,5% de los pacientes con fracaso multiorgánico rhAPC. En nuestro estudio se les administró al 20,7% de los pacientes rhAPC; en su mayoría con SS, 90,3% vs. 9,7% que presentaron SG (Fig15), todos cumplían los criterios de la EMEA de tener más de 2 órganos con disfunción (tabla LXIII). Además,

el 61,3% de pacientes a los que se les administró rhAPC tenían un APACHE II superior a 25 y un 64,5% un SOFA mayor de 9.

En la enfermedad meningocócica la actividad de la PC está más disminuida que en otros tipos de sepsis. Esta disminución en la activación de la PC se asocia a un estado proinflamatorio y protrombótico, cuya intensidad se relaciona directamente con el pronóstico desfavorable. También en nuestra serie, las SG o SS de origen neurológicos (n=7) fueron las que tuvieron valores de APC menores ( $55,36\% \pm 12,05\%$ ) y de resistencia a la APC ( $2,65 \pm 0,95$ ). De estos pacientes se le administró a 4 de ellos rhAPC (tabla LXV) y ninguno de los 7 fallecieron (tabla LXXXIX).

En cuanto a la aplicación específica en la enfermedad meningocócica, inicialmente un estudio en fase II con concentrados de PC (no activada) sugirió que su uso en niños con purpura fulminante favorecía la recuperación del shock, y que su administración era segura. Posteriormente, se publicaron menores tasas de amputaciones que las esperadas en estos pacientes (reducción del 30-50% a un 12%) [209].

Ha sido ampliamente estudiado el uso de agentes que son capaces de restaurar las vías anticoagulantes naturales disfuncionantes o deterioradas en la sepsis [210]. La rhAPC actúa de una manera análoga a la APC nativa: inhibe la coagulación, modula la respuesta inflamatoria y aumenta la fibrinólisis [145]. Además se asocia con efectos antiapoptóticos.

Shorr y cols. [211] realizaron un análisis sistemático y vieron que la APC fue la única variable consistentemente correlacionada, tanto con el efecto del tratamiento de la rhAPC como con la supervivencia. Sus resultados confirman la lineal farmacodinámica de rhAPC incrementando directamente los niveles endógenos de APC.

Además, estos mismo autores [203] han demostrado que es posible adaptar e individualizar la terapia en pacientes críticamente enfermos con los niveles de APC, aportando información valiosa para aumentar el potencial beneficio clínico y el riesgo asociado con las dosis más altas y / o mayor tiempo de transfusión de rhAPC. Los pacientes con disfunción orgánica y deficiencia de APC se beneficiarían con un tratamiento alternativo (una dosis más alta y / o duración variable) en comparación con el tratamiento estándar de drotrecogina alfa (activada) la terapia. El objetivo de este

estudio fue identificar una medida fiable y sensible para controlar la progresión de la enfermedad y la respuesta en los pacientes con el tratamiento con rhAPC.

Es hoy en día, el único tratamiento específico con rhAPC indicado para las SG y SS, reduciendo la mortalidad alrededor de un 20-25% [14]. Además, en las recomendaciones de la SSC es una indicación grado 2-B, dentro de las medidas de soporte en las primeras 24 horas [14].

En nuestro estudio a un total de 31 pacientes (20,7%) se les administró rhAPC (tabla LX), con una edad media significativamente menor que el grupo al cual no se le administró (50,58 vs. 61,10 años;  $p=0,009$ ). Steingrub y cols. [212] en un estudio observacional sobre el uso de rhAPC en EEUU tenían una edad media de 58 años. En el estudio del PROWESS fue de 63 años.

La mortalidad a los 28 días en los pacientes tratados con Drotrecogina alfa activada fue del 25,8% ( $n=8$ ), inferior al estudio de Steingrub y cols. [212] de 36,7% y también si lo comparamos con los resultados del estudio PROWESS, donde en el grupo de pacientes con mayor riesgo fue de 30,9%.

La tabla LXXII muestra que la mortalidad fue menor en aquellos pacientes que se les administró rhAPC dentro de las primeras 24 horas, respecto el grupo que lo recibió pasado este periodo, pero no de forma significativa (22,7% vs. 33,3%). La sepsis como enfermedad tiempo- dependiente, ha demostrado que la precocidad en el diagnóstico y en las medidas de intervención mejoran el pronóstico del paciente [1,76].

La demora en la administración de rhAPC tuvo peor pronóstico. De los 23 pacientes que sobrevivieron el rango promedio fue de 14,76 horas vs. 19,56 horas en aquellos que fallecieron (tabla LXXV).

Hay que señalar que los pacientes con trombopenia y/o CID se benefician del tratamiento con rhAPC de manera similar o incluso mayor que en el resto de los pacientes con SG. Mientras que la trombopenia extrema (cifras inferiores a 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) se considera una contraindicación para el uso de rhAPC, la trombopenia inferior a 100.000 es un criterio de disfunción de órganos, circunstancia que predice el beneficio terapéutico con este fármaco [14].

En un 18,7% de nuestros pacientes estaba contraindicado el uso de rhAPC (tabla LXX). Entre las causas destacaba un número de plaquetas inferiores a 30.000/mm<sup>3</sup> y tratamiento concomitante con heparina a dosis superiores a 15 UI/kg/h (ambos con un 28,6%), tabla LXXI.

La trombopenia grave se ha identificado como el principal factor de riesgo intrínseco de complicaciones hemorrágicas, durante el tratamiento con rhAPC [14,63]. Si bien pese la trombopenia grave se trata con transfusión de plaquetas, para mantener cifras superiores a 30.000.

La dosificación de la rhAPC se calcula en función del peso del paciente, 24 µg/kg/h durante 96 horas [81]. De los 31 pacientes tratados con rhAPC, un 90,3% cumplieron el tratamiento completo y en un 9,7% (n=3) fue incompleto (tabla LXIX); uno de ellos por mejoría clínica y los otros dos por efectos adversos secundarios al uso del fármaco en forma de hemorragias (6,45%), ambos pacientes fallecieron. Estos resultados son superiores a los de Steingrub y cols. [212] que alcanzaron un 2,7% y a los del ensayo clínico PROWESS que fue del 2,2% [14].

Tras más de diez años desde que se conocieron los resultados del ensayo PROWESS [14] que demostró la eficacia y seguridad de rhAPC en el tratamiento de la SG [14]), su uso sigue generando controversia, ya que sólo se demuestra su utilidad en los pacientes más graves, existe además un riesgo aumentado de hemorragia en un 2% [14,63].

No está claro si el beneficio de su acción se debe al efecto sobre la coagulación o a su acción moderadora de la respuesta inflamatoria que se desarrolla en la sepsis [213], por estos motivos su vida real es cuestionable a pesar de constituir la única terapia actualmente aceptada dirigida al tratamiento de las alteraciones de la coagulación en el paciente con SG.

Aquellos pacientes con resistencia a la APC, podrían tener mayor predisposición a presentar acontecimientos trombóticos, sin responder adecuadamente al efecto fibrinolítico, presentado menor riesgo de hemorragias pero podrían beneficiarse del efecto citroprotector de la APC.



De los 31 pacientes a los que se les administra rhAPC, 3 de ellos (9,7%) presentaron resistencia a la APC, sin ser debido a la mutación genética del FVL. Este grupo fallecieron dos de los tres a los 28 días, (tabla LXXVI).

El desarrollo de variantes APC con un perfil mejorado para beneficiar la proporción de citoprotección frente a las acciones anticoagulantes, es una de una de las líneas de investigación en la actualidad, porque disminuiría los efectos adversos hemorrágicos que se han observado en los resultados de los ensayos clínicos con APC. Alireza y cols. [101] han estudiado ratones tratados con un derivado no anticoagulante de APC, demostrando que la actividad de señalización celular de la APC es el principal responsable de protección frente a la SG en modelos animales [101]. Si estos resultados son validados con ensayos clínicos en humanos, los pacientes sépticos graves se beneficiarían del tratamiento con estos derivados de la APC al eliminar el riesgo de sangrado, especialmente en el paciente postquirúrgico.

**V.6 Analizar los tipos de actuaciones, acorde a las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la Campaña “Sobrevivir a la Sepsis”, en los pacientes con SG ó SS y que, sin embargo, suponen factores de confusión a nivel de resultados y riesgo ó beneficio para la supervivencia**

Todos los centros reguladores de las diferentes instituciones sanitarias nacionales e internacionales recomiendan la implantación de las guías de buena práctica clínica y de programa educacionales en el ámbito hospitalario con el fin de mejorar la adecuación de los procedimientos realizados y de los tratamientos prescritos, consiguiendo incrementar la supervivencia de los pacientes, disminuir la incidencia de complicaciones y mejorar la calidad de vida.

Prácticamente hay guías de buena práctica clínica para todas las enfermedades, desde patologías muy frecuentes que en principio no comprometen la vida del paciente como son la hipertensión arterial y la diabetes, a patologías de carácter grave como la SG y SS que cada vez se observan más en nuestro medio y, presentan una alta mortalidad.

Pese a los avances en los métodos de monitorización hemodinámica, las nuevas herramientas diagnósticas como los biomarcadores [170], las mejoras aplicadas en

medidas de soporte vital y la emergencia de nuevos y potentes agentes antimicrobianos no han sido suficientes para modificar la mortalidad de la SG que se ha mantenido invariable desde los años 70, en torno a un 30-40%. La expresión clínica de la sepsis suele ser inespecífica en su fase precoz, corriendo el riesgo de no detectarse en un periodo en el que la instauración de tratamiento ha demostrado ser clave en el pronóstico. En el congreso europeo anual de Medicina Intensiva celebrado en 2002 se propuso la iniciativa para combatir la alta mortalidad asociada a la sepsis grave con unas series de medidas, con el objetivo de reducirla en un 25% en un plazo de cinco años. Iniciándose la SSC que se ha desarrollado en tres fases:

- Fase I: Declaración de Barcelona, durante el congreso de la ESICM del año 2002 se declaran los objetivos de la campaña y las fases para ponerlos en práctica [214].
- Fase II: Desarrollo de las pautas de actuación clínica sobre sepsis grave y shock séptico. En el año 2004 fueron publicadas las pautas de actuación clínica de la SSC para el manejo del paciente con sepsis grave y shock séptico con el respaldo de 11 sociedades científicas, lo que representa un gran esfuerzo de consenso con pocos precedentes [20].
- Fase III: Implantación de las medidas terapéuticas efectivas en la práctica clínica, promoviendo cambios en los procesos asistenciales [21].

Las medidas de tratamiento inicial del enfermo séptico se basan fundamentalmente en la neutralización o eliminación del foco de infección, administración de antibioterapia adecuada y precoz y medidas de soporte hemodinámico en las fases iniciales de la sepsis.

Con la intención de mejorar los resultados del manejo del enfermo séptico se diseñaron una serie de paquetes de medidas, con el planteamiento de que todas en conjunto presentan una mayor eficacia que aplicadas de forma individual, ya que actúan de forma sinérgica en beneficio del paciente, (Anexo 2).

El cumplimiento de estas medidas es fácil de medir y evaluar. Se han documentado investigaciones valorando la implantación de las guías y los resultados clínicos observados; se ha descrito un descenso de la mortalidad [215]. Pero todavía queda mucho por hacer, el grado de cumplimiento y aplicación de estas medidas se caracteriza por ser muy variable entre los distintos servicios y hospitales [216]. Además, algunas de

estas recomendaciones, aunque están ampliamente aceptadas no cuentan con el respaldo científico inequívoco, de hecho se están llevando a cabo en la actualidad ensayos clínicos que puede modificar sus condiciones de aplicación en el futuro.

Al ser una **enfermedad tiempo-dependiente**, la instauración precoz de medidas terapéuticas condiciona favorablemente el pronóstico. Habitualmente el enfermo séptico ingresa en UCI tras unas horas de evolución que han demostrado ser cruciales para el pronóstico. Las recomendaciones a aplicar en el paciente séptico no son por tanto competencia exclusiva del intensivista, siendo necesaria la creación de un equipo multidisciplinar, que incluya los servicios de origen estos enfermos (urgencias, intensivistas, internistas y cirujanos).

Los lugares de inicio de la SG o SS en nuestros pacientes fueron predominantemente las Urgencias, con un 46% y la UCI en un 36% (tabla XIX).

Los servicios de urgencia son la puerta principal de entrada del hospital, se estima que el 40% de los enfermos sépticos ingresados en UCI proceden del área de Urgencias. El papel de los servicios de urgencia en la determinación precoz e instauración de medidas diagnósticas y terapéuticas son cruciales para conseguir el objetivo de reducir la mortalidad en la sepsis [217].

Al analizar la mortalidad en relación al lugar de origen (tabla LXXXVII), los que procedían de planta y quirófano tuvieron de forma significativa peor pronóstico (Chi Cuadrado=12,77;  $p=0,012$ ). De los 19 pacientes que inician el cuadro séptico en planta fallecieron el 42,1% y de los 4 en quirófano el 75%. En cambio de los 69 que procedían de urgencias fallecieron el 17,4% y de los 54 de UCI el 20,4%.

En nuestra serie el cumplimiento del conjunto de medidas de resucitación inicial en las primeras 6 horas fue del 13,3% ( $n=20$ ), superior al 10% conseguido tras un programa educacional en el que participaron 59 UCI españolas [22]. Sin embargo, fue inferior al estudio internacional donde participaron 15.022 pacientes de 165 hospitales europeos, norteamericanos y suramericanos [23], que alcanzó tras el programa educacional el 21,5%. La mortalidad en nuestra serie de pacientes que cumplieron todas las recomendaciones de resucitación en las primeras 6 horas, fue significativamente menor que en el grupo que no lo cumplieron (5% vs. 25,4%;  $p=0,03$ ) (tabla XCIX).

Un punto de mejora es la **extracción de hemocultivos previa a la administración de antimicrobianos**. De todos los hemocultivos realizados (n=139), solo el 32,67% fue extraído antes de la administración de antibióticos de amplio espectro (tabla XCIV), frente al 62,4% que presentaron Ferrer y cols. [22] y el 78,3% que alcanzó Levy y cols. [23]. La toma de hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico es, sin lugar a dudas, la mejor oportunidad de identificar el microorganismo causante del cuadro de séptico. El porcentaje de hemocultivos positivos en el caso de pacientes con sepsis grave o shock séptico fue del 30-50%, en nuestro caso llegó al 53,2%. De los 84 pacientes donde la extracción para hemocultivos fue posterior, el 53,6% tuvieron resultados negativos (tabla XXIV).

Cada hora de retraso en la administración del antibiótico se asocia a una reducción de la supervivencia en un 7,6% [128] La **administración precoz de antibiótico de amplio espectro antes de los 60 minutos** se cumplió en un 84% (tabla XCIV), superior al resultado post-educacional internacional [23] que fue del 67,9% y al de Ferrer y cols. [22] que cumplieron en un 68,9% esta medida.

Tras la obtención de la sensibilidad de los resultados microbiológicos positivos pudimos valorar que el 62,6% recibieron la antibioterapia inicial adecuada. Aunque no hubo diferencia significativa entre la mortalidad del grupo que recibió el tratamiento antibiótico inicial adecuado respecto al que no lo recibió (24,5% vs. 35,3%), tabla XCVI. La elección del antibiótico es fundamental en el pronóstico del enfermo, se ha documentado en estudios que el tratamiento antibiótico inadecuado se asocia a una mayor mortalidad [218]. Lo más habitual es desconocer el microorganismo causal, de ahí que se recomiende la utilización de antibioterapia empírica de amplio espectro; es primordial reevaluar el tratamiento a la llegada de los resultados microbiológicos para ajustar el tratamiento de una forma más dirigida y específica frente al microorganismo aislado, minimizando los efectos colaterales como son la aparición de resistencias bacterianas [219] toxicidad por antibióticos y el riesgo de superinfección, además de disminuir los costes por medicamentos.

La **determinación de lactato** nos puede ayudar a la detección precoz de un cuadro séptico grave. La existencia de hiperlactacidemia es frecuente en los pacientes con SG o SS y habitualmente indica la existencia de una disfunción metabólica celular. La

hiperlactacidemia puede ser el único indicador de hipoperfusión en pacientes normotensos, e indica la necesidad de llevar a cabo una resucitación adecuada, una monitorización hemodinámica y recibir precozmente antibióticos. Al 90,7% de nuestra serie se les determinó el lactato plasmático en su ventana de tiempo adecuado (tabla XCIV). Esta recomendación también se cumplió en mayor medida que el estudio de Levy y cols. [23], donde el cumplimiento fue de un 78,76% y, en Ferrer y cols. [22] donde solo estuvo presente en un 50,1%.

En la sepsis se acompaña de un estado de hipoperfusión, que requiere la **reposición con volumen** lo antes posible. El 84% de los pacientes estudiados recibieron esta medida terapéutica (tabla XCIV). La mortalidad del grupo en el que no se cumplió esta medida en los primeros 30 minutos, fue mayor aunque de forma no significativa 25% vs. 22,2 % (tabla XCV).

Otra de las recomendaciones es la necesidad de **fármacos vasoactivos** para mantener la perfusión arterial cuando persiste la hipotensión tras la reposición vigorosa con fluidos, y se acompaña de hipoperfusión o disfunción orgánica en este caso estaríamos hablando de SS [7]. Esta medida fue realizada en el 100% de los pacientes diagnosticados de SS, aunque sólo el 57,4% lo hizo en los 60 minutos desde el inicio de SS, (tabla XCIV); paradójicamente como se observa en la tabla XC, la mortalidad fue menor cuando este criterio no se realizó en la ventana de los primeros 60 minutos, 20% vs. 29,7% aunque no de forma significativa (tabla XCV).

La **PVC informa inicialmente del estado de una precarga adecuada** con el objeto de mejorar el gasto cardíaco, aunque pocos datos soportan a la PVC como factor de predicción de la precarga del ventrículo izquierdo y de la respuesta del gasto cardíaco [134]. Utilizada como valoración de los parámetros de función cardiaca y guía de seguridad en el aporte de líquidos, un excesivo aporte de líquidos puede asociarse a problemas respiratorios posteriormente [208].

Ferrer y cols. [22] determinaron que sólo el 26,7% de los pacientes incluidos en el grupo postintervención del programa educacional los valores de PVC fueron igual o mayores a 8 mmHg en las primeras 6 horas tras inicio del cuadro séptico y en el estudio internacional [23] fue del 38%. En nuestros pacientes llegamos al 66%; el porcentaje de

fallecidos fue mayor en aquellos que no cumplieron esta recomendación 31,6% vs. 23,2%, sin ser significativa esta diferencia (tablas XCIV y XCV).

En la actualidad se están desarrollando otros métodos de monitorización de la precarga y de la volemia, distintos a la determinación de presiones de llenados, que se pueden considerar complementarios [214].

La medida que se realizó en menor proporción fue la  **saturación venosa central de oxígeno**. El 47% de los pacientes estudiados consiguieron valores superiores al 70% en las primeras 6 horas, tabla XCIV. Este porcentaje fue muy superior a los resultados del estudio multicéntrico español postintervención que llegó al 11,4% [22] y al 24,3% que alcanzó Levy y cols. [23]. Valores inferiores indican concentraciones disminuidas de Hb, saturación de oxígeno o de gasto cardíaco. La mortalidad en aquellos pacientes que no la cumplieron fue mayor (27,8% vs. 16,9%;  $p=0,08$ ), tabla XCV.

La  **indicación del drenaje del foco en las seis horas** fue cumplida en el 66,7%, de los pacientes en los que estaba indicado. En esta medida interviene otras especialidades que puede dificultar su aplicación, así como la disponibilidad de quirófanos de urgencias en un número que se ajuste a la demanda. Es fundamental la divulgación y la aplicación de dichas recomendaciones en todos los servicios implicados. Ferrer y cols. [22] y Levy y cols. [23] no evaluaron esta recomendación, ni en estudios previos o posteriores al programa educacional de la SSC. En nuestra serie la mortalidad en aquellos que no cumplieron esta medida fue mayor que aquellos que la cumplieron en la ventana de tiempo adecuada, aunque no de forma significativa (23,1% vs. 7,7%) (tablas XCIV y XCV)

La tabla C muestra que el cumplimiento del conjunto de medidas de soporte en las primeras 24 horas lo cumplió el 16,6% ( $n=25$ ), siendo similar (15,7%) al estudio multicéntrico de Ferrer y cols. [22] e inferior al 25,5% que alcanzó Levy y cols. [23]. La mortalidad en aquellos paciente que cumplieron las recomendaciones de soporte en las primeras 24 horas fue significativamente menor que en el grupo que no la cumplieron (4% vs. 26%;  $p=0,008$ ).

La  **ventilación mecánica** ha demostrado disminuir la mortalidad de los enfermos que desarrollan síndrome de distrés respiratorio (14). Se recomienda mantener una presión meseta por debajo de 30 cmH<sub>2</sub>O. En nuestros resultados vemos como esta

medida la cumplen el 77,8%, siendo menor que la conseguida en el estudio de Ferrer y cols. En un 82,7% [22] y el 83,8% que consiguió postintervención educativa Levy y cols. [23]. Además la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo que no cumplió esta recomendación (50% vs. 25,7%;  $p=0,03$ ) (tablas XCVII y XCVIII).

Otra de las medidas de soporte recomendado por la SSC (1B) es el **control de la glucemia** consiguiendo una mediana inferior a  $< 150$  mg/dl en las primeras 24 horas, el 82,7% de nuestros pacientes, siendo superior que el 56,8% que consiguió el estudio internacional de Levy y cols. [23] y del 49,6% que describe Ferrer y cols. [22]. La mortalidad de este grupo fue inferior pero no de forma significativa (21,8% vs. 26,9%) (tablas XCVII y XCVIII).

La determinación de la necesidad de **hidrocortisona** a dosis iguales o menores de 300 mg según el protocolo asistencial se incluye en las medidas a realizar. En nuestro caso de un total de 107 pacientes que se les trató, el 87,4% lo hicieron dentro de las primeras 24 horas (tabla XCVII). Un porcentaje mayor que el estudio internacional [23] que lo cumplió el 73,9% y que el estudio nacional [22] que lo cumplió tan solo el 54,7%.

La utilización de corticoides se basa en sus propiedades antiinflamatorias, junto al incremento de concentraciones de cortisol tras la agresión y al desarrollo de insuficiencia suprarrenal relativa en los pacientes sépticos.

Existen no obstante controversias en el uso de corticoides en pacientes con SG o SS. En el 2008 se publicaron los resultados del estudio CORTICUS [220], un ensayo clínico multicéntrico controlado con placebo en pacientes con SS con menos de 72 horas de evolución; no se encontró diferencias en la mortalidad entre los pacientes tratados con hidrocortisona y placebo (34,3% y 31,5% respectivamente). Pero tuvo una mejor respuesta hemodinámica, el shock revirtió en menos tiempo en los pacientes que recibieron hidrocortisona (3,3 frente 5,8 días) pero hubo más episodios de reinfección (33% vs. 26%). Sin embargo, este estudio influyó para modificar algunas recomendaciones en la guía de práctica clínica de SSC [21].

Se publicó posteriormente un metaanálisis [221] sobre estas recomendaciones, mostrando una menor mortalidad a corto plazo tras la administración de corticoides a

dosis bajas durante al menos 5 días. Sin embargo, los resultados del registro PROWESS [14] muestra que los pacientes tratados con corticoides a dosis bajas mostraron mayor mortalidad (IC 95% de OR 1,30-1,47) si bien eran de mayor edad, comorbilidad, puntuación APACHE II y estancia en UCI más prolongada.

En nuestros pacientes la mortalidad de los pacientes que habían recibido tratamiento con corticoides fue mayor (25,23% vs. 16,28%), pero no son grupos comparables ya que estos eran pacientes más graves, como se muestra en la tabla XCVIII. Existe diferencias respecto a la mortalidad aunque no significativa, siendo menor entre los pacientes que se le administra esteroides en la ventana de las primeras 24 horas, (27,7% vs. 33,3%, respectivamente).

El **tratamiento con rhAPC** se le administro a 31 pacientes según protocolo establecido en la UCI; de los cuales al 70,9% se les administró en las primeras 24 horas y tras inicio de SG y/o SS según las Guías de Práctica Clínica de la SSC con evidencia grado 2-B. La mortalidad fue mayor en el grupo que no lo hizo aunque de forma no significativa (33,3% vs. 22,7%) (tablas XCVII Y XCVIII. Tanto el estudio de Ferrer y cols. [22] como el de Levy y cols. [23] la recomendación sobre la administración de rhAPC se cumplió en menor medida (51,9%, 53,5%).



## **VI. CONCLUSIONES**

1. En pacientes con Sepsis Grave o Shock Séptico la resistencia a la proteína C Activada (APC) es del 12,75%, siendo la prevalencia de la mutación del factor V Leiden del 2,7%, que coincide con la frecuencia alélica predictiva. Parece existir una relación directa entre el déficit severo de PC (<40%) y la resistencia adquirida a la APC. La respuesta a la proteína C activada terapéutica podría estar influenciada por la resistencia adquirida a la APC
2. Una combinación de biomarcadores de sepsis incluyendo las concentraciones de proteína C podrían ayudar a identificar grupos de pacientes de alto riesgo y posibles objetivos terapéuticos dinámicos, ajustando dosis y duración con rhAPC. El desarrollo de variantes APC con perfil para beneficiar la proporción de citoprotección frente a las acciones anticoagulantes, puede representar una estrategia terapéutica futura muy prometedora.
3. La evaluación conjunta en el paciente con sepsis grave o shock séptico de toda una serie de medidas diagnósticas, terapéuticas, de resucitación inicial y de estabilización hemodinámica, que actúan de forma sinérgica en su conjunto, resulta la estrategia más eficaz desde el punto de vista de los resultados.
4. Se requieren estudios adicionales, que incluyan una amplia cohorte de pacientes sépticos con conocida resistencia a la proteína C activada y con un seguimiento a largo plazo, para determinar su papel protector en la adquisición de una sepsis y su influencia en el pronóstico vital.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology and diagnosis. *BMJ*. 2007; 335:879-883.
2. Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000;26:64-74.
3. Martin G.S, Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-1554.
4. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word sepsis. *Intensive Care Med*. 2006;32:207.
5. Garcia Ordoñez MA, Comenero Castillo JD. Modelos pronósticos en bacteriemia y sepsis. *An Med Interna*. 2006;23:53-55.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-874.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference 2001. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-1256.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-1310.
9. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003;31:2332-2338.
10. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30:580-588.
11. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, for the CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:165-172.
12. Centers for Disease Control. Current trends increase in hospital discharge survey rates for septicaemia: United States, 1979-1987. *MMWR*. 1990;39:31-34.
13. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35:1284-1289.

14. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344:699-709.
15. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30:589-596.
16. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagrado V, Tabeada F, Gandía F, Tamayo L et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical Care*. 2008;12:R158
17. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28:108-21.
18. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N.Engl.J.Med*. 2003;348:1546-54.
19. Baum M. The changing face of breast cancer. Past, present and future perspectives. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;75:S1-S5.
20. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:858-73.
21. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
22. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al; Edusepsis Study Group. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299: 2294-2303.
23. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36:222-31.
24. De la Torre Prados MV, Loza Vazquez A, Arenzana Seisdedos A, Peinado Rodríguez, J, Guerrero Gómez F, Rodríguez Higuera I, et al, Grupo Edusepsis de Andalucía. Pertinencia de un programa educacional en sepsis grave y shock séptico en 21 UCIs andaluzas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008, 221-222.

25. Rodríguez Creixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream Infections. Evolutions and trends in the microbiology workload, incidence and etiology 1985-2006. *Medicine*. 2008; 87:234-249.
26. De la Torre Prados MV, Aguilera Aguilera A, Alcántara Bellón JD, Azcón González de Aguilar MP, Buch Tome PA, Callejas Pozo JE, et al. SEPSIS grave: proceso asistencial integrado. 1ª Ed. Junta de Andalucía, Consejería de salud, 2010. Available FROM: [www.paisepsiscalidad.org](http://www.paisepsiscalidad.org).
27. Sarmiento Martínez. Síndrome de disfunción mutiorgánica. Métodos de valoración de severidad en Sepsis Grave. P. Torradabella. Ed Experiencia. 2002;109-128.
28. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006; 34:344-353.
29. Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, Roussos C. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004; 30:1702-1714.
30. Lin CY, Kao KC, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, et al. Outcome scoring systems for acute respiratory distress syndrome. *Shock*. 2010;34:352-357.
31. Schrier RW, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med*. 2004; 351:159-169.
32. García de Lorenzo. Scores pronósticos y criterios diagnósticos en el paciente crítico. 2ª Ed. Ed. Ergón. 2006;2-64.
33. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-829.
34. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H et al. The SOFA (sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/ failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-710.
35. Bota D, Melot C, Ferreira F, Vincent JL; Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31:2579-2584.
36. Rubulotta F, Marshall J C, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M, et al. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:1329-1335.
37. Lisboa T, Diaz E, Marcio Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodríguez A et al. The Ventilator-Associated Pneumonia PIRO Score: A Tool for Predicting ICU

- Mortality and Health-Care Resources Use in Ventilator-Associated Pneumoniae. *Chest*. 2008; 34:1208-1216.
38. Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: A new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37:456–462.
  39. Hotchkiss Rs, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138-150.
  40. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Critical Care Clin*. 2009;25:670-677.
  41. DiDonato J, Mercurio F, Rosette C, Wu-Li J, Suyang H, Ghosh S, Karin M. Mapping of the inducible IkappaB phosphorylation sites that signal its ubiquitination and degradation. *Mol Cell Biol*. 1996;16:1295-1304.
  42. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1997;336:1066-1071.
  43. Liu SF, Asrar BM. NF-kB activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol lung Cell Mol Physiol*. 2006;290:622-645.
  44. Calandra T, Bouchud PY, Heumann D. Cytokines in septic shock. *Curr Clin Top Infect Dis*. 2002;22:1-23.
  45. Martin Delgado MC. Fisiopatología: Respuesta del huesped a la infección. Mediadores inflamatorios y antiinflamatorios. El oxido nítrico, citocinas. Sepsis Grave. 1ª ed. Ediciones Experiencia. 2003;2:21-33.
  46. Bone RB, Grodzin CG, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1998;112:235-243.
  47. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, Van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2008;83:536–545.
  48. Hack CE. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27:633-638
  49. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; 344:699-709.
  50. Lorant DE, Topham MK, Whatley RE, McEver RP, McIntyre TM, Prescott SM, et al. Inflammatory roles of P-selectin. *J Clin Invest*. 1993; 92:559-570.

51. Esmon NL, DeBault LE, Esmon CT. Proteolytic formation and properties of gamma-carboxyglutamic acid-domainless protein C. *J Biol Chem.* 1983;258: 5548-5553.
52. Esmon CT. Structure and functions of the endothelial cell protein e receptor. *Crit Care Med.* 2004; 32:S298-S301
53. Bretschneider E, Uzonyi B, Weber AA, Fischer JW, Pape R, Lotzer K et al. Human vascular smooth muscle cells express functionally active endothelial cell protein C receptor. *Circ Res.* 2007;100:255-262.
54. Llorente JA y L. Landín. L El sistema de la proteína C en la sepsis. *Medicina Intensiva.* 2003; 3:171-173.
55. Esmon CT. The protein C pathway. *Crit Care Med.* 2000;28:S44-S48.
56. White B, Livingstone W, Murphy C, Hodgson A, Rafferty M, Smith OP. An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococcemia. *Blood.* 2000;96:3719-3724.
57. Manco-Johnson MJ, Knapp-Clevenger R. Activated protein C concentrate reverses purpura fulminans in severe genetic protein C deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:25-27.
58. Sánchez Miralles A, Reig Sáenz R, Marco Vera P. Alteraciones del sistema de la coagulación y la fibrinólisis en el shock séptico asociado a púrpura. *An Esp de Ped.* 2002;56:99-103.
59. Gruber A, Griffin JH, Harker LA, Hanson SR. Inhibition of platelet-dependent thrombus formation by human activated protein C in a primate model. *Blood.* 1989;73:639-642.
60. Gruber A, Harker LA, Hanson SR, Kelly AB, Griffin JH. Antithrombotic effects of combining activated protein C and urokinase in nonhuman primates. *Circulation.* 1991;84:2454-2462.
61. Hanson SR, Griffin JH, Harker LA, Kelly AB, Esmon CT, Gruber A. Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates. *J Clin Invest.* 1993;92:2003-2012.
62. Rezaie AR. Regulation of the Protein C Anticoagulant and anti-inflammatory Pathways. *Curr Med Chem.* 2010;17:2059-2069.
63. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood.* 2007;109:3161-3172.



64. Griffin JH, Fernandez JA, Gale AJ, Mosnier LO. Activated protein C. *J Thromb Haemost* 2007;5:73-80.
65. Looney MR, Matthay MA. Bench-to-bedside review: The role of activated protein C in maintaining endothelial tight junction function and its relationship to organ injury. *Crit Care*. 2006;10:239.
66. Riewald M, Petrovan RJ, Donner A, Mueller BM, Ruf W. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway. *Science*. 2002; 296:1880-1882.
67. Ruf W. New players in the sepsis-protective activated protein C pathway. *J Clin Invest*. 2010; 120:3084-3087.
68. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, DeHoff B, Grinnell BW. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem*. 2001; 276:11199-11203.
69. Joyce DE, Grinnell BW. Recombinant human activated protein C attenuates the inflammatory response in endothelium and monocytes by modulating nuclear factor-KB. *Crit Care Med*. 2001;30:S288-S293.
70. Mosnier LO, Griffin JH. Inhibition of staurosporine-induced apoptosis of endothelial cells by activated protein C requires protease-activated receptor-1 and endothelial cell protein C receptor. *Biochem J*. 2003;373:65-70.
71. Finigan JH, Dudek SM, Singleton PA, Chiang ET, Jacobson JR, Camp SM, et al. Activated protein C mediates novel lung endothelial barrier enhancement. Role of sphingosine 1-phosphate receptor transactivation. *J Biol Chem*. 2005;280:17286-17293.
72. Zeng W, Matter WF, Yan SB, Um SL, Vlachos CJ, Liu L. Effect of drotrecogin alfa (activated) on human endothelial cell permeability and Rho kinase signaling. *Crit Care Med*. 2004;32:S302-308.
73. Feistritzer C, Riewald M. Endothelial barrier protection by activated protein C through PAR-1-dependent sphingosine 1-phosphate receptor-1 crossactivation. *Blood*. 2005;105:3178-3184.
74. Palencia E. La proteína C activada reduce la mortalidad en la sepsis grave. *REMI*. 2001;1:67.
75. Ely W, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31:12-19.

76. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from global open-label trial ENHANCE: Further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med*. 2005;33:2266-2277.
77. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*. 2005;353:1332-1341.
78. Dhainaut JF, Antonelli M, Wright P, Desachy A, Reignier J, Lavonue S, et al. Extended drotrecogin alfa (activated) treatment in patients with prolonged septic shock. *Intensive Care Med*. 2009;35:1187-1195.
79. Macias WL, Dhainaut JF, Yan SCB, Helterbrand JD, Seger M, Johnson G. Pharmacokinetic–pharmacodynamic analysis of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. *Clin Pharm Ther*. 2002;72:391–402.
80. Levi M, Levy M, Williams M.D, Douglas I, Artigas A, Antonelli M, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *American Journal of Respiratory and Crit Care Med*. 2007;176:483-449.
81. European Medicines Agency. [internet] [update: 23 June 2010. ]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000396/human\\_med\\_001160.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000396/human_med_001160.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp)
82. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicenter phase III randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;369:836-843.
83. Finfer S, Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS; Gardlund B, Marshall JC, Rhodes A; Design, conduct, analysis and reporting of a multinational placebo-controlled trial of activated protein C for persistent septic shock. *Intensive Care Med*. 2008;34:1935-1947.
84. Misset B, Martin C, Cariou A, Carlet J, Brun Buisson C, Annane D. Activated Protein C and Corticosteroids for Human Septic Shock (APROCCHS). *ClinicalTrials.gov*: NCT00625209.
85. Sorensen TIA, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med*. 1988;318:727-732.
86. Cariou A, Chiche JD, Charpentier J, Dhainaut JF, Mira JP. The era of genomics: Impact on sepsis clinical trial desing. *Crit Care Med* 2002;30:S341-S348.

87. Todd D, Nauder F. Do gene variants really explain the heterogeneous outcomes in sepsis? *Crit Care Med* 2001;29:684-685.
88. Yan SB, Nelson DR. Effect of factor V Leiden polymorphism in severe sepsis and on treatment with recombinant human activated protein C. *Crit Care Med.* 2004; 32:S239-S246.
89. Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia. *Genet Med.* 2011;13:1-16.
90. Shen L, Dahlbäck B. Factor V and protein S as synergistic cofactors to activated protein C in degradation of factor VIIIa. *J Biol Chem.* 1994;269:18735-18738.
91. Nicolaes GA, Tans G, Thomassen MC, Hemker HC, Pabinger I, Varadi K, Schwarz HP, Rosing J. Peptide bond cleavages and loss of functional activity during inactivation of factor Va and factor VaR506Q by activated protein C. *J Biol Chem.* 1995; 270:21158-21166.
92. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, RossendaalFR, Dirven RJ, De Ronde Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.*1994;369:64-67.
93. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation.* 1997; 95:1777-1782.
94. Kemmen JM, Algra A, Meijers JC, Tnas G, Rosing J, Tchaikovski S, Helmerhost FM. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Tromb Res.*2009;123:429-509.
95. Bokarewa MI, Bremme K, Blomback M. Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol.* 1996;92:473-478.
96. Saring G, Michaeli Y, Lanir N, Brenner B, Haim N. Mechanisms for acquired activated protein C resistance in Cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3:589-590.
97. Negaard HF, Iversen PO, Ostenstad B, Mowinckel MC, Sandset PM. Incresed acquired activated protein C resistance in unselected patients with hematological malignancies. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1482-1487.
98. Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, van der Meer J. Risk of venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden with a concomitant inherited thrombophilic defect: a retrospective analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12: 713-20.

99. Castoldi E, Rosing J. APC resistance: biological basis and acquired influences. *J Thromb Haemost.* 2010;445-453.
100. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R. A novel mutation of factor V in Hong Kong Chinese. *Blood.* 1998;91:1135-1139.
101. Alireza R. Rezaie Regulation of the Protein C Anticoagulant and Antiinflammatory Pathways. *Curr Med Chem.* 2010; 17:2059–2069.
102. Benfield T, Ejrnæs K, Juul K, Østergaard C, Helweg-Larsen J, Weis N et al. Influence of Factor V Leiden on susceptibility to and outcome from critical illness: a genetic association study. *Crit Care.* 2010;14:R28.
103. Kerlin BA, Yan SB, Isermann BH, Brandt JT, Sood R, Basson BR et al. Survival advantage associated with heterozygous factor V Leiden mutation in patients with severe sepsis and in mouse endotoxemia. *Blood.* 2003;102:3085-3092.
104. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood.* 2002;100:3-10.
105. WeilerH, Kerlin B, Lytle MC. Factor V Leiden polymorphism modifies sepsis outcome: evidence from animal studies. *Crit Care Med.* 2004;32:S233-S238.
106. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490–1498.
107. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, Abouqal R: Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care.* 2008;12:R59.
108. Dhainaut J. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med.* 2001;29:1632-47.
109. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20:524–527.
110. López Martínez J, Sánchez Castilla M, Ordóñez González FJ, Temprano Vázquez S, García de Lorenzo A, del Nogal Sáez F. The usefulness of cholesterol as a nutritional-metabolic marker in the septic patient. *Nutr Hosp.* 1995;10:24-31.
111. Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence based nutritional management protocol. *Chest.* 2004;125:1446-1457.

112. Kawakami K, Kadota J, Iida K, Shirai R, Abe K y Kohno S: Reduced immune function and malnutrition in the elderly. *Tohoku J Exp Med.* 1999;187:157-171.
113. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22:503-519.
114. Berghe G Van den, Wilmer A, Hermans G, Meerseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449-461.
115. Angelousi AG, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis AM, Falagas ME. Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with sepsis or septic shock: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:147-145.
116. Marik PE. Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction. *Crit Care.* 2011;15:158.
117. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20:524-527.
118. Dhainaut JF, Yan SB, Claessens YE. Protein C/activated protein C pathway: overview of clinical trial results in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004; 32(5):S194-201.
119. Arredouani MS, Kasran A, Vanoirbeek JA, Berger FG, Baumann H, Ceuppens JL. Haptoglobin dampens endotoxin-induced inflammatory effects both in vitro and in vivo. *Immunology.* 2005;114:263-271.
120. Linden PK. Approach to the immunocompromised host with infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23:535-556.
121. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. EPIC II Group of Investigators. Interantional study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302:2323-2329.
122. Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC, Medeiros DM, Bernal HB, Nunes EP, et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Crit Care.* 2010;14:R152.
123. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995;274:639-644.

124. Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, Groeneveld J, Sakr Y, Vincent JL. Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Crit Care*. 2010;14:R32.
125. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassece A, Cohen Y, Meshaka P, Cheval C, Thuong M, Troche G, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF: Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care*. 2005;20:46-58.
126. Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D; CUB-Réa Study Group. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest*. 2005; 127:942-951.
127. Stefani S. Diagnostic techniques in bloodstream infections: where are we going? *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34:S9-S12.
128. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589-1596.
129. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones A. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis*. 2010;50:814-820.
130. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med*. 1998;26:2078-2086.
131. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E., Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1408–1413.
132. Martin JL, Cohen J. Tracking the microbes in sepsis: advancements in treatment bring challenges for microbial epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1343-1348.
133. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309-317.
134. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2006;10:320-325.
135. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L et al; OUTCOMEREA Study Group. Excess risk of death from intensive care unit-

- acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:1118-26.
136. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:193-200.
  137. Zilberberg MD, Shorr AF. Fungal infections in the ICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23:625-642.
  138. Ruiz-Giardin JM, Noguerado A, Delgado-Iribarren A, Valverde-Cánovas JF, Aranda-Cosgaya C, Delgado-Yagüe M et al. Clinic predictive model and validation of anaerobic bacteremias (including polymicrobial bacteremias) *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28:421-429.
  139. Roger J, Fuller HD. Use of Daily Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II) Score to predict individual patient survival rate. *Crit Care Med*. 1995;22:1402-1405.
  140. Escarce JJ, Kelley MA. "Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital death independent of APACHE II score". *JAMA*. 1990;264:2389-2394.
  141. Ferreira FL, Bota DP, Brosss A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754-1758.
  142. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Siter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26:1793-1800.
  143. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent JL. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care*. 2008;23:455-460.
  144. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:2290-2298.
  145. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Coagulation biomarkers in critically ill patients. *Crit Care Clin*. 2011;27:281-297.
  146. Sakr Y, Reinhart K, Hagel S, Kientopf M, Brunkhorst F. Antithrombin levels, morbidity, and mortality in a surgical intensive care unit. *Anesth Analg*. 2007;



- 105:715-723.
147. Pettila V, Pentti J, Pettila M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30:271–275.
  148. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, Ditta A, Boncilli A, Brozzi S. Postoperative antithrombin levels and outcome in cardiac operations. *Crit Care Med.* 2005;33:355-360.
  149. Brunkhorst F, Sakr Y, Hagel S, Reinhart K. Protein C concentrations correlate with organ dysfunction and predict outcome independent of the presence of sepsis. *Anesthesiology.* 2007;107:15-23.
  150. Bastarache JA, Ware LB, Bernard GR. The role of the coagulation cascade in the continuum of sepsis and acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:365-376.
  151. Zakynthinos SG, Papanikolaou S, Theodoridis T, Zakynthinos EG, Christopoulou-Kokkinou V, Katsaris G, Mavrommatis AC. Sepsis severity is the major determinant of circulating thrombopoietin levels in septic patients. *Crit Care Med.* 2004;32:1004-1010.
  152. Levi M, Schultz M. Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76:851-859.
  153. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:367-77.
  154. Sommers MS. The cellular basis of septic shock. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003;15:13-25.
  155. Hoesel LM, Neff TA, Neff SB, Younger JG, Olle EW, Gao H et al. Harmful and protective roles of neutrophils in sepsis. *Shock* 2005;24:40-47.
  156. Albrecht EA, Ward PA. Complement-induced Impairment of the Innate Immune System During Sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:349-354.
  157. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, Abouqal R. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care* 2008;12:R59.
  158. DiPiro JT, Howdieshell TR, Hamilton RG, Mansberger AR., Jr Immunoglobulin E and eosinophil counts are increased after sepsis in trauma patients. *Crit Care Med.* 1998;26:465–469.



159. Keshet R, Boursi B, Maoz R, Shnell M, Guzner-Gur H. Diagnostic and prognostic significance of serum C-reactive protein levels in patients admitted to the department of medicine. *Am J Med Sci.* 2009;337:248-255.
160. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:69-80.
161. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, Vincent JL. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003;123:2043-2049.
162. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM. C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit. *Med Intensiva.* 2008;32:424-430.
163. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection.* 2008;36:213-219.
164. Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC, Chiang WC, Wang JL, Sun HY, Chen SC, Chen WJ, Hsueh PR. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock.* 2008;29:322-327.
165. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth.* 2006;97:503-508.
166. Kalenka A, Feldmann RE Jr, Otero K, Maurer MH, Waschke KF, Fiedler F. Changes in the serum proteome of patients with sepsis and septic shock. *Anesth Analg.* 2006;103:1522-1526.
167. Waydhas C, Nast-Kolb D, Jochum M, et al. Inflammatory mediators, infection, sepsis, and multiple organ failure after severe trauma. *Arch Surg.* 1992;127:460-467.
168. Nuijens JH, Abbink JJ, Wachtfogel YT, et al. Plasma elastase- $\alpha$ 1 antitrypsin and lactoferrin in sepsis: evidence for neutrophils as mediators in fatal sepsis. *J Lab Clin Med.* 1992;119:159-168.
169. Stove S, Welte T, Wagner TO, Kola A, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Circulating complement proteins in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996;3:175-183.

170. Pierrakos C, Vicent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14:R15.
171. Marti J, Armadans L, Vaque J, Segura F y Schwartz S. Protein- calorie undernutrition and lymphocytopenia as predictors of hospital infection in the elderly. *Med Clin*. 2001;116:446-450.
172. Sheean PM, Peterson SJ, Gurka DP, Braunschweig CA. Nutrition assessment: the reproducibility of subjective global assessment in patients requiring mechanical ventilation. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:1358-1364.
173. Mizock BA. Metabolic derangements in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*. 2000;16:319-336.
174. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1011-1023.
175. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32:39-52.
176. Walsh TS, Saleh EE. Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth*. 2006;97:278-291.
177. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med*. 2009;37:1906-1912.
178. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007;45:230-241.
179. Brienza N, Dalfino L, Cinnella G, Diele Caterina D, Bruno F y Fiore T. Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality. *Intensive Care Med*. 2006;32:267-274.
180. Zhai Z, Sheu CC, Su L, Gong MN, Tejera P, Chen F, et al. Serum bilirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis. *Thorax*. 2009;64:784-790.
181. Glucose metabolism and insulin therapy. *Crit Care Clin*. 2006;22:119-129,
182. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx f, Schetz M, et al. Insulin Therapy in Critically Ill Patients *N Engl J Med*. 2001;345:1359-1367.

183. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449-461.
184. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1738-1748.
185. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-1297.
186. Adler SM, Wartofsky L. The Nonthyroidal Illness Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007;36:657-667.
187. Nagaya T, Miyuki F, Otsuka G, et al. A potential role of activated NF- $\kappa$ B in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome. *J Clin Invest*. 2000;106:393-401.
188. Carpenter CR, Keim SM, Upadhye S, Nguyen HB. Best Evidence in Emergency Medicine Investigator Group. Risk stratification of the potentially septic patient in the emergency department: the mortality in the emergency department sepsis (MEDS) score. *J Emerg Med*. 2009;37:319-327.
189. Mikkelsen ME, Gaieski DF, Goyal M, Miltiades AN, Munson JC, Pines JM et al. Factors associated with nonadherence to early goal-directed therapy in the ED Chest 2010;138:551-558.
190. Evans TW. Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1417-1418.
191. Valenzuela Sánchez F. Disfunción endocrina en la sepsis grave: papel de la DHEA. Ed. Valenzuela F. ISBN 978-84-614-5734-2. 2010;4:77.
192. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M: Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem*. 2004;50:1301-1314.
193. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:96-104.
194. Levi M, Keller TT, van Gorp E, ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res*. 2003;60:26-39.

195. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35:2408-2416.
196. Lui KD, Matthay MA: Protein C as a surrogate end-point for clinical trials of sepsis. *Crit Care.* 2008;12:139.
197. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992;101:816-23.
198. Hesselvik JF, Malm J, Dahlback B, Blomback M: Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. *Thromb Haemost.* 1991; 65:126–129.
199. Macias WL, Nelson DR: Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;S223-S228.
200. Shorr AF, Bernard GR, Dhainaut JF, Russell JR, Macias WL, David R Nelson DR et al. Protein C concentrations in severe sepsis: an early directional change in plasma levels predicts outcome. *Crit Care.* 2006;10:R92.
201. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest.* 2001;120:915-922.
202. Lay AJ, Liang Z, Rosen ED, Castellino FJ. Mice with a severe deficiency in protein C display prothrombotic and proinflammatory phenotypes and compromised maternal reproductive capabilities. *J Clin Invest.* 2005;115:1552-1561
203. Shorr AF, Janes JM, Artigas A, Tenhunen J, Wyncoll DL, Mercier E, et al. RESPOND investigators Randomized trial evaluating serial protein C levels in severe sepsis patients treated with variable doses of drotrecogin alfa (activated). *Crit Care.* 2010;14:R229.
204. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, Kumle B, Piper S. Changes of the hemostatic network in critically ill patients--is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? *Crit Care Med.* 2000;28:445-450.
205. Schouten M, Van't Veer C, Roelofs J, Levi M, Van der Poll T Impact of the factor V Leiden mutation on the outcome of pneumococcal pneumonia: a controlled laboratory study. *Crit Care.* 2010;14:R145.
206. Hofstra JJ, Schouten M, Levi M. Thrombophilia and outcome in severe infection and sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:604-609.

207. Bruggemann LW, Schoenmakers SH, Groot AP, Reitsma PH, Spek CA: Role of the factor V Leiden mutation in septic peritonitis assessed in factor V Leiden transgenic mice. *Crit Care Med.* 2006;34:2201-2206.
208. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez XL, Sirvent JM; Edusepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:861-866.
209. Tantalean JA, Leon RJ, Santos AA, Sanchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:181-185.
210. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2001;29:S90-S94.
211. Shorr AF, Nelson DR, Wyncoll DLA, Reinhart K, Brunkhorst F, Vail GM, et al. Protein C: a potential biomarker in severe sepsis and a possible tool for monitoring treatment with drotrecogin alfa (activated). *Crit Care.* 2008;12:R45.
212. Steingrub JS, Cheatham ML, Woodward B, Wang HT, Effron MB; XEUS Investigators. A prospective, observational study of Xigris Use in the United States (XEUS). *J Crit Care.* 2010;25:660.
213. Nicolaes GA, Villoutreix BO, Dahlbäck B. Mutations in a potential phospholipid binding loop in the C2 domain of factor V affecting the assembly of the prothrombinase complex. *Blood Coagul Fibrinol.* 2000;11:89-100.
214. Slade E, Tamber PS, Vincent JL. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care.* 2003;7:1-2.
215. Lefrant JY, Muller L, Raillard A, Jung B, Beaudroit L, Favier L, et al.; Sepsis d'Oc study Group in the AzuRéa Group. Reduction of the severe sepsis or septic shock associated mortality by reinforcement of the recommendations bundle: a multicenter study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;9:621-628.
216. Machado FR, Mazza BF. Improving mortality in sepsis: analysis of clinical trials. *Shock.* 2010;34:S54-S58.
217. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, Delgado-Rodríguez M. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med.* 2010; 38:1036-1043.

218. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003; 115:529-535.
219. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med.* 2001;134:298-314.
220. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:111-124.
221. Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur G, Timsit JF, et al; COITSS Study Investigators. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 303:341-348.